

**ZUR WERTIGKEIT VON INHIBIN B IM SERUM UND IM
SEMINALPLASMA IM VERGLEICH ZUM FOLLIKELSTIMULIERENDEN
HORMON BEI VERSCHIEDENEN STÖRUNGEN DER FERTILITÄT
UNTER BESONDERER BETRACHTUNG DER VARIKOZELE TESTIS**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Jörg Tittelbach
geboren am 20. März 1975 in Jena

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. G. Schreiber, Jena**
- 2. PD. Dr. med. W. Starker, Jena**
- 3. Prof. Dr. H.J. Glander, Leipzig**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 2. April 2002

Inhalt

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG	1
1.1 INHIBIN	2
1.1.1 Aufbau des Moleküls	2
1.1.2 Rezeptoren	4
1.1.3 Synthesorte	5
1.1.4 Funktion	6
1.1.5 Inhibin-verwandte und Inhibin-bindende Proteine	8
1.1.6 Inhibin-Nachweismethoden	9
1.2 FOLLIKELSTIMULIERENDES HORMON	10
1.3 SPERMATOLOGISCHE VARIABLEN	10
1.4 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	11
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 MATERIAL	13
2.1.1 Probenmaterial	13
2.1.2 Chemikalien	13
2.1.3 Geräte	14
2.2 METHODEN	15
2.2.1 Andrologische Anamneseerhebung	15
2.2.1.1 Körperliche Untersuchung	15
2.2.1.2 Patientenauswahl	15
2.2.2 Inhibinbestimmung	18
2.2.2.1 Prinzip	18
2.2.2.2 Durchführungsbeschreibung	19
2.2.2.3 Untersuchungen zur Eignung der Methode zur Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma	22
2.2.3 Bestimmung weiterer Hormonwerte (Standardlabor)	23
2.2.3.1 FSH-Bestimmung	24
2.2.3.2 LH-Bestimmung	24
2.2.3.3 Gesamttestosteron	24
2.2.4 Spermogramm	25
2.2.4.1 Spermienkonzentration und Spermienzahl	25
2.2.4.2 Motilität	26
2.2.4.3 Morphologie	27
2.2.5 Gewinnung des Seminalplasmas	27
2.2.6 Statistische Methoden	28

3.	ERGEBNISSE	29
3.1	DARSTELLUNG DER HORMONELLEN UND SPERMATOLOGISCHEN MEßWERTE SOWIE VON HODENVOLUMEN UND ALTER DER PATIENTEN	29
3.1.1	Serummeßwerte	29
3.1.1.1	Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	29
3.1.1.2	Luteinisierendes Hormon (LH)	32
3.1.1.3	Inhibin B im Serum	34
3.1.1.4	Gesamttestosteron	36
3.1.2	Spermatologische Meßwerte	38
3.1.2.1	Spermienkonzentration	38
3.1.2.2	Spermienzahl	40
3.1.2.3	Morphologie	42
3.1.2.4	Motilität a	44
3.1.2.5	Motilität b	46
3.1.2.6	Inhibin B im Seminalplasma	48
3.1.3	Hodenvolumen	50
3.1.4	Alter	53
3.2	UNTERSUCHUNG DES ZUSAMMENHANGS VON SPERMATOLOGISCHEN UND HORMONELLEN VARIABLEN	56
3.2.1	Betrachtung von FSH	56
3.2.2	Betrachtung von Inhibin B im Serum	57
3.2.3	Betrachtung von Inhibin B im Seminalplasma	58
3.3	BETRACHTUNGEN ZUR INTRAINDIVIDUELLEN VARIATION VON INHIBIN B IM ZEITVERLAUF	58
4.	BETRACHTUNGEN AUSGEWÄHLTER PATIENTENGRUPPEN	64
4.1	PATIENTEN MIT HYPOGONADOTROPEM HYPOGONADISMUS	64
4.2	PATIENTEN MIT KLINEFELTER SYNDROM	64
4.3	PATIENTEN MIT VERDACHT AUF BZW. MIT NACHGEWIESENER OBSTRUKTION DER SAMENWEGE	65
4.4	PATIENTEN MIT MALDESZENSUS TESTIS	66
4.5	PATIENTEN MIT VARIKOZELE TESTIS	66
4.5.1	Definition und Pathogenese der Varikozele	67
4.5.2	Einteilung der Varikozele	68
4.5.3	Diagnostische Hilfsmittel	69
4.5.4	Auswirkungen der Varikozele auf die Spermatogenese	69
4.5.5	Therapienotwendigkeit	70
4.5.6	Ergebnisse zu Varikozelepateinten in der vorliegenden Arbeit	71
4.6	PATIENTEN MIT SEMINALTRAKTINFEKTIONEN	74
4.7	PATIENTEN MIT EREKTILER DYSFUNKTION	75
4.8	PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER FERTILITÄTSSTÖRUNG	75
4.9	PATIENTEN MIT HODENTUMOREN	77
4.10	PATIENTEN MIT HÄMATOLOGISCHEN TUMOREN	78

5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	80
5.1	DISKUSSION DER METHODE UND MÖGLICHER BEEINFLUSSUNGEN	81
5.2	INHIBIN B ALS FEEDBACKREGULATOR – MARKER DER SPERMATOGENESE?	84
5.3	INHIBIN B IM SEMINALPLASMA – WERTIGKEIT DER BESTIMMUNG	86
5.4	ZEITLICHE VARIABILITÄT VON INHIBIN B	87
5.5	ANWENDBARKEIT DES „INHIBIN-MODELLS“ BEI VERSCHIEDENEN KRANKHEITSBILDERN	88
5.6	PROGNOSTISCHE WERTIGKEIT SPERMATOLOGISCHER MEßWERTE	93
5.7	ZUSAMMENFASSUNG DER DISKUSSION	94
6.	ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	96

A N H A N G

LITERATURVERZEICHNIS	A - I
ABBILDUNG NEUBAUER-ZÄHLKAMMER	A-IX
DARSTELLUNG ANDROLOGISCHER ANAMNESEBOGEN	A - X

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufbau der Precursorproteine der TGF β -Familienmitglieder	3
Abbildung 2:	Formen der Vorläufer-Proteine der Inhibin Untereinheiten	3
Abbildung 3:	Benennung der Homo- und Heterodimere, die sich aus den α - und β -Ketten bilden lassen	4
Abbildung 4:	Darstellung der endokrinen Regelung der Hodenfunktion und seiner Rückkopplungsmechanismen	7
Abbildung 5:	Darstellung der Methode zur Bestimmung von Inhibin B	19
Abbildung 6:	Darstellung der Verdünnungsschritte zur Herstellung der Inhibin B-Standards	20
Abbildung 7:	Darstellung der Meßwerte von FSH bei verschiedenen Patientengruppen	31
Abbildung 8:	Darstellung der Meßwerte von LH bei verschiedenen Patientengruppen	33
Abbildung 9:	Darstellung der Meßwerte von Inhibin B im Serum bei verschiedenen Patientengruppen	35
Abbildung 10:	Darstellung der Meßwerte von Testosteron bei verschiedenen Patientengruppen	37
Abbildung 11:	Darstellung der Meßwerte der Spermienkonzentration bei verschiedenen Patientengruppen	39
Abbildung 12:	Darstellung der Meßwerte der Anzahl der Spermien je Ejakulat bei verschiedenen Patientengruppen	41
Abbildung 13:	Darstellung der Meßwerte Spermienmorphologie bei verschiedenen Patientengruppen	43
Abbildung 14:	Darstellung der Meßwerte der Motilität a bei verschiedenen Patientengruppen	45
Abbildung 15:	Darstellung der Meßwerte der Motilität b bei verschiedenen Patientengruppen	47

Abbildung 16:	Darstellung der Meßwerte von Inhibin B im Seminalplasma bei verschiedenen Patientengruppen	49
Abbildung 17:	Darstellung der Meßwerte des Hodenvolumens bei verschiedenen Patientengruppen	52
Abbildung 18:	Darstellung des Durchschnittsalters der verschiedenen Patientengruppen	54
Abbildung 19:	Meßwerte aller Patientengruppen	55
Abbildung 20:	Inhibin B im Serum – Unterschiede bei wiederholter Bestimmung	59
Abbildung 21:	Inhibin B im Seminalplasma – Unterschiede bei wiederholter Bestimmung	60
Abbildung 22:	Inhibin B im Serum – Daten von zehn Messungen einer gesunden Person in einem Zeitraum von 22 Monaten	61
Abbildung 23:	Inhibin B im Seminalplasma – Daten von elf Messungen einer gesunden Person in einem Zeitraum von 22 Monaten	62
Abbildung 24:	Darstellung der Summenfunktion von Serum- und Semialplasma-Meßwerten von Inhibin B im Verlauf von 22 Monaten	63
Abbildung 25:	Einteilung der Varikozele testis in Druck- und Shunttyp – Darstellung des Pathomechanismus	68
Abbildung 26:	GnRH-Test – Vergleich der Patienten mit Varikozele testis mit den Normalpersonen	74
Abbildung 27:	Zählgitter der Neubauer-Zählkammer	A-IX

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abschn.	Abschnitt
akzess.	akzessorisch
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aminosäuren
Aufl.	Auflage
Azoosp.	Azoospermie
Best.-Nr.	Bestellnummer
betr. Seite	betroffene Seite
bzw.	beziehungsweise
C/R	Chemotherapie/Radiotherapie
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
d.h.	das heißt
dest.	destillata
DHT	Dihydrotestosteron
E ₂	Östradiol
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
et al.	et alii (und weitere)
evtl.	eventuell
Fa.	Firma
FKS	Fetales Kälberserum
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
ges. Seite/ g.S.	gesunde Seite
GIFT	Gamet-Intra-Fallopian-Transfer (Intratubarer Gametentransfer)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hämatolog.	hämatologisch
HbA _{1c}	glykosiliertes Hämoglobin A
hCG	humanes Choriongonadotropin
HodenTU	Hodentumor
Hrsg.	Herausgeber
Hypogonad.	Hypogonadismus
hypogonadotr.	hypogonadotrop
idiopath.	idiopathisch
inkl.	inklusive
IVF	in vitro Fertilisation
k.D.	keine Daten vorliegend
k.S.	kranke Seite/betroffene Seite
LH	Luteinisierendes Hormon
lt.	laut
MEIA	Mikropartikel-Enzymimmunoassay
Mio.	Millionen
mRNA	messenger ribonucleoid acid
n.mgl.	nicht möglich
obstr.	obstruktiv
OP	operative Therapie
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit

RIA	Radio-Immunsorbent Assay
s.	siehe
SDS	Natriumdodecylsulfat
Seminalpl.	Seminalplasma
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Testosteron
TGF β	Transforming growth factor β
Ther.	Therapie
Tu	Tumor
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
VK	Variationskoeffizient
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
z.T.	zum Teil

verwendete Maßeinheiten

°C	Grad Celsius
Gy	Gray
kDa	Kilodalton
l, ml bzw. μ l	Liter, Milliliter bzw. Mikroliter
mIE	Milli-Internationale Einheiten
min	Minuten
mIU	Milli-International
nmol	Nanomol
pg	Picogramm

1. EINLEITUNG

Die Andrologie beschäftigt sich mit den Störungen der Fertilität und der sexuellen Funktion des Mannes. Da Beeinträchtigungen der Erfüllung des Kinderwunsches einen starken Einschnitt in persönliche Lebensziele und –planungen darstellen, werden sie fast immer als starke psychische Belastung empfunden. Bei vielen andrologisch bedeutsamen Krankheiten sind auch heute noch die Ursachen, die Pathophysiologie, die Folgen und mögliche prognostische Faktoren nicht bekannt.

Die Untersuchung männlicher Fertilitätsstörungen umfaßt die Diagnostik primärer und sekundärer Schäden der Testes sowie Störungen aufgrund extratestikulärer Schädigungen im Bereich der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Bisher bekannte mögliche schädigende Einflußfaktoren auf die männliche Fruchtbarkeit reichen von inhalativen, nutritiven und radiologischen Noxen wie Rauchen, Alkohol und Strahlenschäden über medikamentenbedingte Störungen bis hin zu psychischen Faktoren.

Zur Erkennung von Ursachen einer beeinträchtigten Reproduktionsfähigkeit oder anderer andrologischer Beschwerdebilder stehen dem Arzt verschiedene diagnostische Optionen zur Verfügung. Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung spielen die quantitative und qualitative Untersuchung des Ejakulates, die biochemische Untersuchung der Samenflüssigkeit, die Bestimmung von mit der Sexualfunktion assoziierten Hormonen im Blut als auch Ultraschalluntersuchungen zur morphologischen Darstellung des männlichen Genitale eine Rolle. Daneben stehen dopplersonographische Methoden zur Darstellung der Gefäßversorgung der Hoden zur Verfügung. Des weiteren bietet die Hodenbiopsie eine Möglichkeit, die Testes nach histomorphologischen Kriterien zu untersuchen. Außerdem können immunologische Verfahren einen wichtigen Anhaltspunkt zu den Ursachen männlicher Infertilität geben. Auch die Humangenetik stellt bei einigen Erkrankungen eine unverzichtbare Stütze in der Diagnostik männlicher Unfruchtbarkeit dar.

Die medikamentöse Therapie erstreckt sich je nach vermuteter Ursache von der Antibiose bei Infektionen der Samenwege über Antiphlogistika bei immunologischen Geschehen bis zur Gabe von Androgenen bei Androgenmangelerscheinungen.

Für die Entwicklung von kausalen Therapieansätzen ist von essentieller Bedeutung, diagnostische Methoden zu entwickeln bzw. zu profilieren, die eine Aussage über Ort und Ausmaß der Schädigung zulassen.

Im tubulären Kompartiment der Hoden findet man neben den Keimzellen die Sertolizellen, die neben ihrer strukturbildenden und Stützfunktion auch eine „Ammenfunktion“ für die Spermatogenese innehaben.^[110] Sie produzieren als sekretorische Leistung u.a. Inhibin, ein

Peptidhormon, welches als Ausdruck einer intakten Spermatogenese einen negativen Feedback auf die Ausschüttung von gonadotropen Hormonen haben soll. Frühere Untersuchungen konnten dem Inhibin keine eindeutige Rolle in der andrologischen Diagnostik bescheinigen.

In der vorliegenden Arbeit soll daher besondere Aufmerksamkeit der Fragestellung gelten, ob Inhibin einen Marker der testikulären Funktion darstellt und welche Zusammenhänge sich mit den verschiedenen Mustern von Schädigungen der gonadalen Funktion ergeben. Dabei konzentriert sich die Betrachtung auf quantitative und morphologische Kriterien der Spermien sowie auf Änderungen im Blutserum bestimmbarer Hormone.

1.1 Inhibin

Bereits im Jahre 1923 wurde von Mottram und Cramer postuliert, daß die Hoden eine Substanz sezernieren, die die Funktion der Hypophyse beeinflusst.^[77] McCullagh postulierte 1932 ein wasserlösliches Hormon, das vom Hoden produziert wird und einen negativen Feedback auf die Hypophyse bewirkt. Diese Substanz konnte die Bildung sogenannter „Kastrationszellen“ im Hypophysenvorderlappen unterdrücken.^[71] Er bezeichnete diese Substanz als Inhibin, abgeleitet vom lateinischen „inhibere“- hemmen, hindern. Danach ruhten diese Erkenntnisse und Untersuchungen für rund 50 Jahre. Erst 1985 wurde Inhibin aus Schweine- und Rinderfollikelflüssigkeit aufgereinigt und isoliert.^[87]

1.1.1 Aufbau des Moleküls

Inhibin ist ein Glykoprotein, das zur Superfamilie des TGF β (Transforming Growth Factor) gehört.^[56;58;89] Die TGF β -Superfamilie wurde nach dem ersten Mitglied der Familie benannt, das isoliert wurde (Transforming Growth Factor β 1). Der Name ist insofern etwas unpräzise gewählt, als Mitglieder der TGF β -Superfamilie eine große Anzahl von Effekten auf verschiedene Systeme haben, die über die eines „growth factor“ hinausgehen. Bei Säugetieren wurden u.a. die Kontrolle der sexuellen Entwicklung, die Hypophysenhormonproduktion und die Bildung von Knochen und Knorpel als TGF β gesteuerte Funktionen nachgewiesen.^[56] Die verschiedenen Mitglieder der TGF β -Familie werden als Precursorproteine synthetisiert. Precursorproteine stellen Vorläufer eines Moleküls dar, die durch verschiedene Modifikationen in ihre Endform überführt werden. Die Precursorproteine der TGF β -Mitglieder besitzen eine aminoterminal Signalsequenz („Leader“), die den Precursor den "secretory pathway" entlang leitet (Abb. 1).



Abbildung 1: Aufbau der Precursorproteine der TGF β -Familienmitglieder

Eine variable Pro-Domäne hilft beim Falten des Moleküls, der Dimerisation und der Regulation der Aktivität des Moleküls. Das Precursorprotein wird gespalten, um das reife carboxyterminale Segment aus 110-140 Aminosäuren zu entlassen. Das aktive Signalmolekül besteht dann aus Homo- oder Heterodimeren dieses carboxyterminalen Segmentes^[67].

Die Pro-Domain der TGF β -Mitglieder ist zwar zwischen den einzelnen Familienmitgliedern nicht gut konserviert, d.h. stark variabel, aber zwischen verschiedenen Spezies innerhalb einer TGF-Familie sehr konstant. Die Aktivierung des Komplexes aus Pro-Domain und carboxyterminaler Signal-Domain kann durch Proteolyse oder niedrigen pH-Wert erfolgen. Es wird angenommen, daß dies einen wichtigen physiologischen Regulationsmechanismus darstellt.^[56] Die Signal-Domain ist zwischen den einzelnen TGF-Familienmitgliedern im Gegensatz zur Pro-Domain gut konserviert. Sieben Zystein-Reste sind zwischen den einzelnen Familienmitgliedern fast invariant.^[56] Ein Zysteinrest in jedem Monomer bildet eine Disulfidbrücke aus, die zwei Monomere zu einem Dimer verbindet.

Inhibin ist als Mitglied der TGF β -Familie ein Nicht-Steroid-Hormon,^[41] welches als Dimeres aus einer α - und einer β -Untereinheit besteht.^[14;15;52;56;58] Auch die Inhibin-Untereinheiten α und β werden als Pro-Formen synthetisiert.^[52;56;88] (Abb. 2)

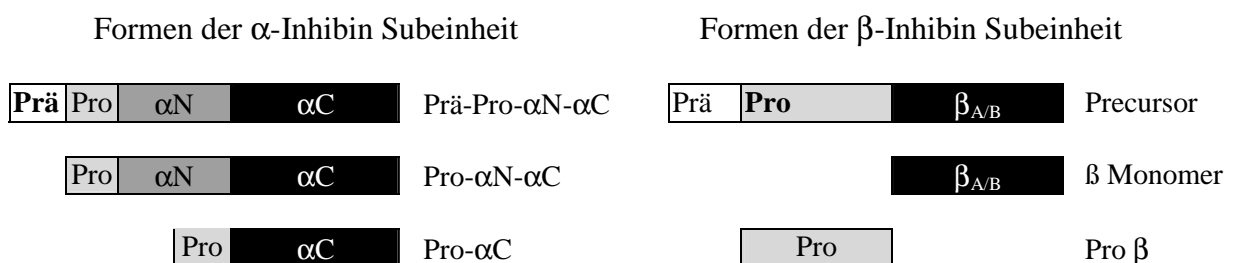


Abbildung 2: Formen der Vorläufer-Proteine der Inhibin Untereinheiten

Von der α -Untereinheit mit einem Molekulargewicht von 20 KDa gibt es nur eine Form wohingegen von der β -Untereinheit eine β_A - und eine β_B -Untereinheit existiert, deren

Molekulargewicht jeweils 15 KDa beträgt. Auch zwischen den einzelnen Inhibin-subunits besteht eine große strukturelle Verwandtschaft. Inhibin β_A und β_B haben 64% Aminosäure-Homologie, Inhibin α und β_A bzw. β_B haben 27% bzw. 23% Aminosäure-Homologie.^[56]

Die ursprüngliche Definition bzw. Nomenklatur der Typen von Inhibin wurden 1988 von Burger vorgeschlagen.^[15] Er empfahl, die Bezeichnungen α - und β -Untereinheiten sowie Inhibin A und Inhibin B für die Molekülformen zu verwenden. Das Inhibindimer existiert in zwei verschiedenen Formen: als Inhibin A aus der α - und der β_A -Kette und als Inhibin B aus der α - und der β_B -Kette. Die Verbindungen der Homo- oder Heterodimeren, die sich aus der Verbindung zweier β -Ketten ergeben, werden Aktivine genannt. (Abb. 3)

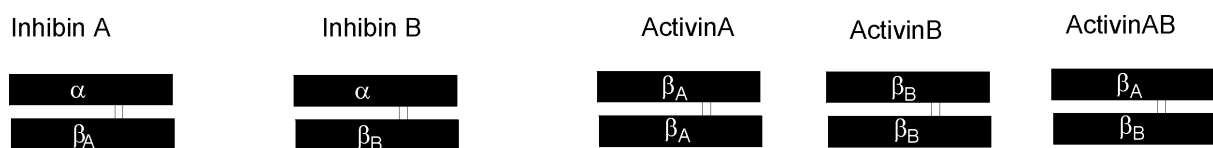


Abbildung 3: Benennung der Homo- und Heterodimere, die sich aus den α - und β -Ketten bilden lassen

Daneben existieren im menschlichen Serum verschiedene z.T. dimere Precursorformen^[88] und freie Ketten, die besonders wegen ihrer Kreuzreaktivität bei der Inhibinbestimmung bedeutungsvoll sind aber keine biologische Aktivität besitzen.^[14]

1.1.2 Rezeptoren

Auch beim Aufbau der Rezeptoren für Inhibine zeigt sich die Zugehörigkeit von Inhibin zur TGF β -Superfamilie. Die Rezeptoren der TGF β -Superfamilie sind transmembrane Proteine. Ihre extrazelluläre, aminoterminal Domäne dient der Signalerkennung. Sie wird über eine hydrophobe Helix mit der zytoplasmatischen Domäne verbunden, die eine Serin-Threonin-Kinase besitzt.^[56]

Mittlerweile sind vier verschiedene Inhibin-/Aktivin-Rezeptortypen (Typ I, Ia, II und IIa) bekannt. Jedoch ist deren Nomenklatur bisher nicht einheitlich.^[56;58]

Typ I-Rezeptoren unterscheiden sich von Typ II-Rezeptoren u.a. in der Aminosäure-Sequenz der Serin-Threonin-Kinase. Während Typ II-Rezeptoren allein in der Lage sind, Liganden zu binden, können Typ I-Rezeptoren Liganden nur gemeinsam mit einem Typ II- Rezeptor binden.^[56;58]

1.1.3 Syntheseorte

Die Inhibinproduktion wurde erstmals 1976 von Steinberger im Golgi-Komplex der Sertolizellen nachgewiesen.^[98] Diese Ergebnisse wurden 1988 von Gonzales et al.^[37], 1988 von Toebosch^[103] und 1992 von Vannelli et al.^[105] bestätigt. Darüber hinaus wurde aber auch gezeigt, daß ebenfalls die Leydigzellen in der Lage sind, Inhibin zu produzieren.^[11;24;25;73;105] Außerdem wurde Inhibin auch in Germinalzellen nachgewiesen.^[34;105] Für diese Lokalisation nahm Vannelli den Transport von Inhibin-Partikeln von der Sertolizelle in die Spermatozyten auf parakrinem Weg an.^[105] Dem steht die Aussage von Baccetti et al. entgegen, die den Nachweis von Inhibin im Golgi-Komplex der Germinalzellen als Nachweis einer direkten Produktion sehen.^[6]

Zu allen diesen Studien muß jedoch kritisch angemerkt werden, daß sie zu einer Zeit erfolgt sind, zu der ein spezifischer Nachweis der verschiedenen Inhibin-Formen bzw. die Unterscheidung zwischen dimerem Inhibin B und freien α -Ketten noch nicht möglich war. Die gelang erst mit der Entwicklung eines spezifischen ELISA durch Groome.^[39] (siehe Abschn. 1.1.6)

Auch neuere Untersuchungen zur Frage der Lokalisation der Inhibinproduktion kamen nicht zu einem einheitlichen Ergebnis. 1997 zeigte Majdic, daß beim menschlichen Feten in der 16. Schwangerschaftswoche α - und β_B -Untereinheiten sowohl in Leydig- als auch in Sertolizellen nachweisbar sind. In der 24.SSW liegt dann schon die Betonung bei den Sertolizellen.^[66]

Andersson et al. wiesen 1998 im Zytoplasma von Sertolizellen, im Lumen der Tubuli seminiferi und in den Leydigzellen Immunreaktivität von α - und β_B -Untereinheiten nach. Diese war dagegen in Spermatogonien oder anderen Keimzellen nicht oder nur gering nachweisbar. Er erklärte die Sertolizellen zur dominierenden Quelle der Inhibin B-Produktion.^[2] Zu bedenken ist allerdings, daß der Nachweis von Inhibin-Untereinheiten keine Aussage über die tatsächliche Produktion bzw. Synthese des dimerisierten Produktes treffen kann. Ein wichtiger Regulationsmechanismus kann somit nicht nur die Synthese der Vorstufen, sondern auch die Umwandlung in die biologisch aktive dimere Form sein.

In einer weiteren Arbeit wiesen Andersson et al. 1998 Inhibin B sowohl in den Sertolizellen als auch in menschlichen Spermatisiden nach.^[4]

Weitere Versuche zur Erforschung der Lokalisation der Inhibin B-Synthese konzentrierten sich auf molekularbiologische Untersuchungsmethoden. So wiesen Zhang et al. 1997 die mRNA von α -, β_A - und β_B -Untereinheiten beim Rhesusaffen vor allem in den Sertolizellen nach, wobei alle drei subunits quantitativ in ungefähr dem gleichen Maß exprimiert wurden.^[115] Daneben konnten Meunier et al. auch die mRNA von Inhibin-Untereinheiten im

Nebennierenmark nachweisen.^[74] Der wichtigste Einwand in bezug auf die Untersuchung der Synthese von Inhibin B-subunit-mRNA ist jedoch, daß die Synthese von mRNA keine Aussage erlaubt, daß auch das Genprodukt an diesen Orten realisiert wird, daß heißt, die Translation in das Protein (Inhibin B bzw. seine Precursorproteine) überhaupt erfolgt.^[58]

1.1.4 Funktion

McCullagh definierte 1932 Inhibin als „proteinartigen gonadalen Faktor“, der in der Lage ist, die Produktion von Follikel-Stimulierendem-Hormon (FSH) zu unterdrücken.^[71] Direkte Evidenz für das Vorhandensein von Inhibin beim Mann tauchte zwischen 1970 und 1980 auf als gezeigt werden konnte, daß Extrakte aus Seminalplasma^[31], Hoden-^[55] und Rete testis-Flüssigkeit^[7] einen Suppressiv-effekt auf die FSH-Sekretion haben. Diese Studien resultierten darin, daß eine Reihe von Substanzen als Inhibin identifiziert wurden.^[89]

Daraufhin wurde Inhibin zu dieser Zeit streng über seine Funktion, die FSH-Sekretion zu supprimieren, definiert. Das hatte zur Folge, daß die Bioassays zum Nachweis von Inhibin darauf ausgerichtet wurden, eine Reduktion der FSH-Sekretion direkt (im Serum, in Hypophysenzellkulturen) oder indirekt (durch Messung von FSH-Wirkungen) nachzuweisen. Hieraus resultierten viele Probleme der Leistung und Spezifität solcher Bioassays.^[89]

Wie in 1.1.1 beschrieben, unterscheidet man zwei Arten von Inhibin: Inhibin A und Inhibin B. Bei allen Tests, die eine Spezifität für nur eine dieser beiden Inhibin-Formen besaßen, konnte gezeigt werden, daß Inhibin A im Serum beim Mann^[1] und auch beim männlichen Feten^[1;52;109] nicht nachweisbar ist. Da Inhibin A nicht im Blut des Mannes nachweisbar ist, wurde von Illingworth et al.^[52] postuliert, daß, sofern Inhibin A beim Mann vorhanden ist, es nur eine parakrine Funktion haben kann. Daher wird Inhibin B als physiologisch aktive Form beim Mann angesehen.^[3;52;108]

Der endokrinologische Regelkreis:

Inhibin wird von den Hoden produziert und hat neben parakrinen und autokrinen auch endokrine Wirkungen in der Regulation der Spermatogenese und Steroidgenese.^[16]

Inhibin wird von den Sertolizellen als Bindeglied der endokrinen Regulation der männlichen Geschlechtsorgane sezerniert. Die Sekretion wird direkt durch das FSH und indirekt durch das Luteinisierende Hormon (LH) über das Testosteron stimuliert. Inhibin übernimmt dann die Funktion des negativen Rückkopplungsmechanismus, indem es sowohl auf den Hypophysenvorderlappen als auch auf den Hypothalamus wirkt. Dabei wird im Hypothalamus die Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und im

Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von FSH und LH inhibiert. Testosteron hemmt zwar vorwiegend die LH-Freisetzung aber auch die von FSH, so daß für den negativen Feedback neben Inhibin auch Testosteron verantwortlich ist.^[89] (Abb. 4)

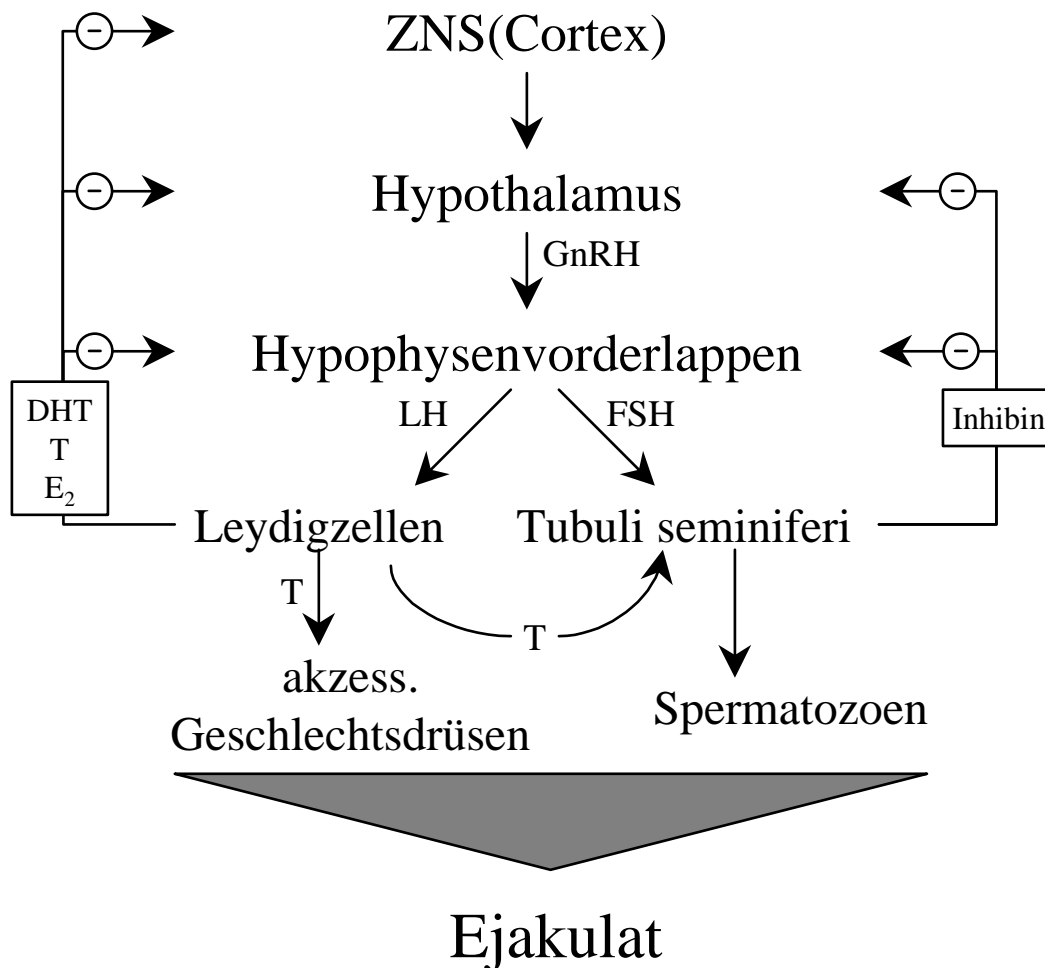


Abbildung 4: Darstellung der endokrinen Regulation der Hodenfunktion und seiner Rückkopplungsmechanismen (modifiziert nach Hofmann^[50])

Laut Chen wurden Inhibin und Aktivin ursprünglich als gonadale Hormone angesehen, die bevorzugt die FSH Sekretion hemmen bzw. stimulieren. Jetzt sei aber sicher, daß sie in verschiedenen Zellen der Gonaden gebildet werden können und auch auf diese Zellen selbst wirken.^[16] Daraus schlußfolgerte Chen, daß Inhibin von den Hoden produziert wird und sowohl parakrine als auch autokrine Wirkungen in der Regulation der Spermatogenese und Steroidgenese hat.

1994 wurde durch Klaij et al. gezeigt, daß Inhibin und Aktivin nicht nur Funktionen in der FSH-Suppression haben, sondern auch bei der Regulation der Zellproliferation und Differenzierung wirksam werden.^[57]

Kingsley^[56] zeigte, daß dabei Inhibine und Aktivine entgegengesetzte biologische Effekte auf viele Systeme haben.

Neben der Funktion von Inhibin B beim Adulten konnte dargestellt werden, daß Inhibin B bedeutsam für die Entwicklung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Hodenachse ist.^[109]

Bei Untersuchungen zur Funktion von Inhibin B bei Tieren konnte gezeigt werden, daß Mäuse, die homozygot für eine mutierte Inhibin α -subunit waren, d.h. keine α -Untereinheit, und damit auch kein Inhibin B bilden konnten, lebensfähig waren und normale sekundäre Geschlechtsmerkmale hatten, jedoch infertil waren. Alle Tiere entwickelten Hoden-Stroma-Tumoren. Die FSH-Level waren 2-3fach erhöht. Dies weist darauf hin, daß Inhibin B als TGF β -Familienmitglied neben den endokrinen Funktionen auch weitergehende, die Entwicklung der Gonaden beeinflussende Funktionen hat. Kritisch ist an dieser Studie jedoch anzumerken, daß die Mäuse alle von heterozygoten Müttern in bezug auf die Inhibin α -Mutation abstammen, so daß von der Mutter gebildetes Inhibin mögliche weitere Effekte des Inhibin-Verlustes in der Entwicklung bis zur Geburt ausgeglichen haben könnte.^[56]

1.1.5 Inhibin-verwandte und Inhibin-bindende Proteine

Da die Aktivine zur TGF β -Familie gehören und aus den gleichen Untereinheiten wie die Inhibine bestehen, weisen sie – wie bereits in Kapitel 1.1.1 beschrieben – starke strukturelle Gemeinsamkeiten mit den Inhibinen auf. Trotzdem zeigen Aktivine an verschiedenen biologischen Systemen entgegengesetzte Effekte im Vergleich zu den Inhibinen.^[56] So zeigte Robertson 1989, daß Aktivin A und AB in der Lage sind, in Hypophysenzellkulturen die FSH-Produktion zu steigern.^[89] Mather et al. stellten fest, daß Inhibin Funktionen als Tumor-Suppressor zukommen, Aktivin hingegen als Mitogen, Motogen und Morphogen wirkt,^[69] was seine Zugehörigkeit zur Familie der „transforming growth factors“ unterstreicht.

Zu den Inhibin bindenden Proteinen sind bislang im wesentlichen zwei große Gruppen bekannt. Das sind zum einen die Follistatine und zum anderen die α_2 -Makroglobuline.^[62;68;106] Beide Proteine werden in den Gonaden produziert und sind im Blut nachweisbar. Aktivine und Inhibine binden stärker an Follistatine als an α_2 -Makroglobuline.^[62] Da jedoch die Konzentration von α_2 -Makroglobulinen im Serum deutlich höher als die der Follistatine ist,

scheint α_2 -Makroglobulin das Hauptbindungsprotein für Inhibine und Aktivine zu sein.^[62] α_2 -Makroglobulin-gebundenes Inhibin und Aktivin bleiben länger im Blutkreislauf als ungebundene Formen.^[62] α_2 -Makroglobulin weist mit den meisten Inhibin-Assays keine Interferenzen auf^[9;39;112] und scheint auch nicht die Bioaktivität von Inhibin zu beeinflussen.^[62]

Follistatine inhibieren die Aktivität von Aktivin in den meisten aber nicht allen Bioassays.^[62] Sie inhibieren die FSH-Freisetzung durch Hypophysenzellen *in vitro*^[62], die Aktivin-stimulierte Granulosazellteilung im Ovar und die Bindung von Aktivin an Aktivin-Rezeptoren.^[23] Die hohe Affinität von Follistatin zu Aktivin führt dabei zu Interferenzen mit Aktivin-Immunoassays.

Die Affinität von Follistatin zu Inhibin ist viel geringer als die zu Aktivin.^[69] Dabei interferiert es lt. Robertson et al. wahrscheinlich nicht mit Inhibin Bioassays.^[90]

1.1.6 Inhibin-Nachweismethoden

Eine lange Zeit herrschte Skepsis zur Funktion des Inhibins in der Regulation der FSH-Sekretion beim Mann. Diese Zurückhaltung basierte auf dem Fehlen eines Beweises der funktionalen Beziehung zwischen gemessenen Inhibinspiegeln und FSH-Spiegeln im Serum.^[22] Die spezifische Messung von bestimmten Arten von Inhibin ist schwierig und war bis vor kurzem nicht möglich. Frühere Immunoassays für Inhibin besaßen eine große Kreuzreaktivität mit inaktiven monomeren und dimeren Precursorformen im Plasma. Das hatte einen Verlust an Selektivität und Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Inhibin A und Inhibin B zur Folge.^[90] Die meisten bisher verfaßten Studien zum Thema Inhibin basieren auf Assays, die nicht in der Lage sind, zwischen aktivem dimeren Inhibin und freien, biologisch inaktiven α -Untereinheiten zu unterscheiden.^[52;93] Erst die Entwicklung eines spezifischen Assays durch Groome^[39] im Jahre 1993 machte es möglich, selektiv die bioaktiven, dimeren Formen von Inhibin, d.h. Inhibin A und Inhibin B, zu bestimmen.^[40;41]

Der für die vorliegende Arbeit verwendete spezifische Assay nach Groome wird unter Material und Methoden im Kapitel 2.2.2 näher beschrieben.

1.2 Follikelstimulierendes Hormon

Die Einbindung von FSH in den endokrinologischen Regelkreis wurde bereits in Kapitel 1.1.4 und Abbildung 4 erläutert. Die Abbildung erklärt, warum FSH als der klassische Marker der Spermatogenese im menschlichen Serum angesehen wird, der bei einer gestörten Spermatogenese eine Unterscheidung zwischen Obstruktion und testikulärer Ursache zuläßt.^[10;12] Neben den in der Abbildung angegebenen Einflußgrößen auf die FSH-Sekretion existieren noch weitere Faktoren, die in der Lage sind, die FSH-Freisetzung zu beeinflussen. Aktivin A und AB können in Hypophysenzellkulturen und beim Menschen die FSH-Produktion steigern.^[4;14;89] Follistatine hingegen sind eine Gruppe von Proteinen, die die Fähigkeit besitzen, die FSH-Sekretion zu unterdrücken, aber strukturell keine Ähnlichkeit mit den Inhibinen haben.^[14;62;66]

Laut Behre et al. spiegelt FSH in einem gewissen Maß die Spermatogenese wider, so daß in den letzten Jahren die FSH-Bestimmung die Hodenbiopsie abgelöst hat.^[10]

FSH und LH sind für die Spermatogenese unabdingbar, aber die spezifische Rolle der einzelnen Hormone ist unklar. Laut Matsumo initiieren sie die Spermatogenese, weswegen die Spermatogenese bei einem Hypophysenschaden sistiert.^[70]

Neben den direkten und gesicherten Effekten von FSH auf die Sertolizelle und damit die Spermienproduktion, gibt es Annahmen über weitere Aufgaben und Funktionen von FSH im Organismus. So sei die Expression des α -subunit-Gens von Inhibin durch FSH via cAMP reguliert.^[69;108]

Die Sekretion von FSH erfolgt im Gegensatz zu der des LH nur mit relativ geringen Peaks, so daß eine einmalige Bestimmung von FSH im Blut als repräsentativ angesehen werden kann.^[10] Obwohl FSH einen regulierenden Einfluß auf die Hodenfunktion ausübt und auch selbst durch die Hoden reguliert wird, stellt sich die Frage nach einem leicht zu erhebenden biologischen Parameter im menschlichen Blut, der nicht nur eine indirekte Aussage zur Keimdrüsenfunktion zuläßt, sondern als Produkt des Hodens eine direkte Aussage zur männlichen Fertilität ermöglicht.^[53;84]

1.3 Spermatologische Variablen

Die Reifung der Spermien durchläuft verschiedene Stadien. Ausgehend von den Spermatogonien läuft sie über die Stufe der Spermatozyten und Spermatiden bis zur Stufe der ausgereiften Spermien.

Im Ejakulat lassen sich verschiedene Variablen bestimmen, die eine Aussage zum Funktionsstatus der Spermatogenese und weiterer akzessorischer Drüsen erlauben.

Unter anderem können das Volumen, der pH-Wert, die Viskosität, Spermienkonzentration und Spermienzahl, Spermienmotilität und –morphologie bestimmt werden. Darüber hinaus erbringen biochemische und mikrobiologische Untersuchungen sowie Spermatozoen-funktionstests weiterführende Informationen.

Laut Schuppe et al.^[97] ist die Fertilität eines Patienten aber ein derart komplexes Produkt verschiedener Einflußfaktoren, daß sie nicht mittels eines Markers sicher beurteilbar ist.

Die einzelnen bestimmten spermatologischen Variablen werden im Kapitel Methoden (2.2) näher beschrieben.

1.4 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Fragestellung, inwieweit Inhibin B einen Marker der Spermatogenese darstellt, d.h. ob die Bestimmung von Inhibin B im Serum bzw. im Seminalplasma eine Methode darstellt, eine Vorhersage treffen zu können, ob bei einem Patienten eine intakte oder gestörte Spermatogenese vorliegt.

Daneben ist von Interesse, inwiefern Inhibin B eine bessere Aussage treffen kann als die bisher etablierte Bestimmung von FSH im Serum. Dies soll anhand der Betrachtung der Stärke des Zusammenhangs zwischen FSH bzw. Inhibin B und verschiedenen Variablen der Spermatogenese erfolgen.

Weiterhin soll untersucht werden, ob die Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma mit dem ELISA der Firma Serotec Oxford möglich und sinnvoll ist. Parameter für die Güte der Methode sollen ermittelt werden.

Die simultane Bestimmung von Inhibin B im Serum und im Seminalplasma soll dazu dienen, neue Vorstellungen darüber entwickeln zu können, in welche Kompartimente Inhibin B sezerniert wird, und welche Verteilungsmuster zwischen Serum und Seminalplasma zu erwarten sind.

Innerhalb der Spermatogenesestörungen liegt ein besonderes Augenmerk auf der Untersuchung der Auswirkungen der Varikozele auf spermatologische Parameter. Es soll geprüft werden, ob Inhibin B eine spezifische Bedeutung beim Varikozelepateinten zukommt, d.h. bei der frühzeitigen Erkennung der Progredienz der Erkrankung und testikulärer Schädigungen hilfreich ist und damit Aussagen zur Therapienotwendigkeit erlaubt.

Des weiteren erfolgt eine ausführliche Betrachtung von Patienten mit testikulären und nichttestikulären Tumoren. Insbesondere soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern sich Auswirkungen der onkologischen Therapie auf die Spermatogenese durch eine Bestimmung von Inhibin B im Serum abschätzen lassen.

Die vorliegende Arbeit hat daher folgenden Aufbau: Nachdem Material und Methoden beschrieben werden und die Eignung des verwendeten Kits zur Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma überprüft wurde, folgt die Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen. In einem anschließenden Schritt wird mittels Korrelationsanalyse untersucht, welcher Zusammenhang zwischen spermatologischen Variablen und den Ergebnissen der Bestimmung von FSH, Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma besteht. Darauf folgend werden Betrachtungen zu den intraindividuellen Schwankungen der Meßergebnisse von Inhibin B im Serum und im Seminalplasma bei wiederholten Messungen angestellt.

Nachfolgend werden typische Auswirkungen verschiedener Erkrankungen bzw. Störungen des Reproduktionssystems auf hormonelle und spermatologische Variablen dargestellt.

In einem abschließenden Schritt erfolgt die kritische Diskussion der ermittelten Ergebnisse.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Material

Folgende Materialien wurden für die Bestimmung der Werte von Inhibin B im Serum, Inhibin B im Seminalplasma, Spermienkonzentration, Ejakulatvolumen, Spermienmorphologie, Spermienmotilität verwendet. Diese Bestimmungen wurden in den Laboren der Klinik für Dermatologie und Allergologie der FSU Jena durchgeführt. Die Bestimmungen von FSH, LH und Testosteron erfolgten im Standardlabor der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die Methoden dieser Fremdlaborbestimmungen sind knapp unter 2.2.3 beschrieben.

2.1.1 Probenmaterial

- 290 Serumproben, 248 Seminalplasma Proben (206 tiefgefroren und gelagert bei -20°C zur Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma)
(Patienten der Andrologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena)
- 153 Spermienausstrichpräparate, gefärbt nach Shorr
(Andrologische Abteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena)

2.1.2 Chemikalien

- Inhibin B Dimer Assay Kit Ultra sensitive, Produktcode MCA1312KZZ
(Fa.: Serotec Limited, Oxford, OX5 1JE, Great Britain)
Inhalt des Kits:
 - Inhibin B Dimer Assay-Plate
 - Natrium-Dodecyl-Sulfat (SDS) 6% Lösung
 - Dimeric-Inhibin-Assay Standard
 - Fetales Schafserum (lyophilisiert)
 - Dimeric-Inhibin Assay Diluent
 - Mausantikörper gegen humane Inhibin α -Subunit mit gekoppelter alkalischer Phosphatase
 - Inhibin B Waschpuffer (25fach konzentriert)
 - Magnesiumchlorid-Lösung
 - Substrat

- Substrat Diluent
- Amplifier
- Amplifier Diluent
- Stoplösung
- Wasserstoffperoxyd Merck (Best.-Nr. 108597)
- Merck-Indikatorpapier (pH-Bereich 6,4-8,0)
- Natriumhydrogencarbonat
- Formaldehyd
- Aqua dest
- Aqua bidest
- Ethanol purum
- Mayers Hämalan (Merck, Best.-Nr. 9249)
- Bedrichs Scharlach (Merck, Best.-Nr. 9275)
- Xylol
- Immersionsöl (n_D 20°C 1,515 fluoreszenzfrei)

2.1.3 Geräte

- Micro-Tube Fa. Sarstedt 2 ml
- Micro-Tube Fa. Sarstedt 1,5 ml
- Mehrkanalpipette Brand 30-300 µl
- Multipipette Fa. Eppendorf 10-100 µl
- Pipetten 10, 25, 50, 100 µl Fa. Eppendorf
- Becherglas 50 ml Duran Fa. Schott
- Pasteurpipette Fa. Brand
- Microtiterplattenreader SLT 340 ATTC (Meßbereich 340-620nm)
- Microtiterplatten-Washer SLT Columbus 404353
- Zentrifuge Hettich Rotanta
- Zentrifuge Hettich EBA 30
- Heizgerät Dri-Block DB3
- Inkubator Heraeus Instruments Typ B15
- Shaker Janke & Kunkel VF2
- Mikroskop Leitz Biomed
- Objektiv Leitz Phaco 2 EF 40/0,65

- Objektiv Leitz Phaco 3 100/1,25OIL
- Neubauer-Hämozytometer, Fa. Fein-Optik Bad Blankenburg, Tiefe von 0,1 mm, Fläche 1/400 mm²
- Ultraschall-dopplergerät D-500 /K-TAR Fa. MDV
- Ultraschallgerät Combison 310A+, Schallkopf DW 12CK Fa. Kretz Technik

2.2 Methoden

2.2.1 Andrologische Anamneseerhebung

Für die Erhebung der andrologischen Anamnese wurde ein standardisierter Patientenfragebogen verwendet. Dieser wurde dem Patienten bzw. dem Paar ca. 10-30 Minuten vor der Untersuchung mit der Bitte ausgehändigt, ihn vollständig und wahrheitsgemäß zu beantworten. In ihm wurden Fragen zu vorhandenem Kinderwunsch, bereits vorhandenen Kindern, Potenzstörungen, Berufsanamnese, Sozialanamnese, bisherigen fertilitätsbeeinflussenden Behandlungen, gynäkologischen Erkrankungen der Partnerin, Frequenz des Geschlechtsverkehrs, anderen Sexualstörungen, nutritiv toxischen Einflüssen, (früheren) Infekten/Infektionen, Erbkrankheiten, exogenen Noxen gestellt. Eine Darstellung des verwendeten Fragebogens findet sich im Anhang.

2.2.1.1 Körperliche Untersuchung

Die sich anschließende körperliche Untersuchung umfaßt die Beurteilung der körperlichen Proportionen, Muskulatur, Behaarungstyp (Körper, Schambereich, Bart, Kopfbereich). Anschließend erfolgte die Inspektion und Palpation des Hodens, Nebenhodens und Samenstrangs mit Bestimmung des Hodenvolumens mittels Prader-Orchidometer bzw. sonographisch.

Zur Verifizierung bzw. Falsifizierung der Verdachtsdiagnose einer Varikozele testis wurde zusätzlich eine Ultraschall-Doppleruntersuchung der Vena spermatica durchgeführt, die am stehenden Patienten mit und ohne Valsalva-Versuch erfolgte.

2.2.1.2 Patientenauswahl

Insgesamt wurden 298 Patienten und Vergleichspersonen untersucht. Die zur Einteilung und Zuordnung in die verschiedenen Klassen verwendeten Kriterien werden im folgenden

dargestellt. Am Ende des Kapitels erfolgt tabellarisch eine Übersicht der Anzahl der einzelnen Patienten je Gruppe.

Die Klasse der Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus bildeten Patienten, bei denen die Ursache der Störung der Gonaden in der fehlenden Stimulation durch die von der Hypophyse gebildeten gonadotropen Hormone liegt. Diese Störung läßt sich durch hormonelle Bestimmungen von FSH, LH und Testosteron in Zusammenhang mit dem GnRH-Test erkennen.

Die Diagnose Klinefelter Syndrom wurde durch eine Chromosomenanalyse gestellt. Die Gruppe „Vasektomie“ setzte sich aus Patienten zusammen, die meist aus der Motivation einer abgeschlossenen Kinderplanung eine Unterbindung ihrer Samenleiter hatten vornehmen lassen. Die Zuordnung der Patienten zur Gruppe „Verdacht auf obstruktive Azoospermie“ erfolgte anhand der spermatologischen Untersuchungen im Bezug zu ihrer hormonellen Situation der Gonadotropine bzw. gonadalen Hormone. Gleiches gilt auch für die Einordnung der Patienten zur Gruppe „Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie“. In beiden Gruppen konnte keine andere primäre Ursache der bestehenden Azoospermie bzw. eine mitbestehende Grunderkrankung nachgewiesen werden. Die Gruppe „Maldeszensus testis“ bestand aus Patienten, die während ihrer Entwicklung unter einem ein- oder beidseitigen Maldeszensus testis gelitten haben. Die Gruppe „Varikozele testis“ setzte sich aus Patienten zusammen, bei denen der klinische Befund durch den dopplersonographischen Nachweis eines Refluxes der Vena spermatica interna gesichert wurde. Die Gruppe „Varikozele nach Therapie“ bestand aus Patienten, die sich einer operativen oder Sklerotherapie ihrer Varikozele testis unterzogen hatten. Sie stellt keine Untergruppe der übrigen Varikozelepatienten dar, es liegt keine Longitudinalbetrachtung ausgewählter Patienten vor. Die Normalpersonengruppe bestand aus Samenspendern der Abteilung für Andrologie der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Außerdem zählten zu dieser Gruppe Personen, die sich vorstellten, um ihre Fertilität „überprüfen“ zu lassen, ohne jedoch einen Kinderwunsch oder den Verdacht auf eine Fertilitätsstörung zu haben und Personen, die sich mit dem Wunsch zur Vasektomie vorstellten, d.h. bei denen eine Vorkontrolle der Fertilität vor der geplanten Vasektomie erfolgte. Die Gruppe der Patienten mit einer Infektion des Seminaltraktes bestand aus Patienten, bei denen im Ejakulat eine Keimbesiedelung festgestellt worden war. Die Gruppe der „erektilen Dysfunktion“ setzte sich aus Patienten zusammen, die sich in der andrologischen Sprechstunde aufgrund ihrer Beschwerden vorstellten, keine zum Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen. Die Gruppe der Personen mit

idiopathischer Fertilitätsstörung bestand aus Patienten, die sich aufgrund eines nicht erfüllten Kinderwunsches in der Sprechstunde vorstellten, bei denen aber mit hormonellen, bildgebenden, spermatologischen, immunologischen, chromosomalen und mikrobiologischen Untersuchungen keine primäre Ursache der Kinderlosigkeit des Paares beim Mann festgestellt werden konnte. In dieser Gruppe wird keine Aussage darüber getroffen, ob die Kinderlosigkeit des Paares vom männlichen oder weiblichen Partner oder beiden „verursacht“ wird. Die Patienten der Gruppe mit Hodentumoren vor Therapiebeginn setzte sich aus Patienten zusammen, die sich noch vor Beginn der onkologischen Therapie zur Kryokonservierung in der Sprechstunde meldeten. Die Patienten, bei denen schon eine operative Therapie des Hodentumors, jedoch noch keine Radiatio oder Chemotherapie erfolgt war, wurden der Gruppe „Hodentumoren nach OP“ zugeordnet. Dementsprechend wurden Patienten, die sich bereits einer Chemotherapie und/oder Radiotherapie unterzogen hatten, der Gruppe „Hodentumor nach Chemo- und/oder Radiotherapie“ zugeordnet. Dabei handelt es sich ausschließlich um Patienten, die sich vor Beginn einer Radio- und/oder Chemotherapie bereits einer Operation unterzogen hatten. Die Angabe „Radiotherapie und/oder Chemotherapie“ beinhaltet also zwingend die vorangegangene Operation, auch wenn dies in Abbildungen bzw. Tabellen nicht explizit angegeben wird. Der weiter unten verwendete Terminus „mit steigender Schwere der Therapie“ bezeichnet die mögliche Abfolge der Therapieoptionen in der Reihenfolge „keine Therapie“ → „Operation des Hodentumors“ → „Radiotherapie und/oder Chemotherapie (nach vorangegangener Operation)“.

In die Gruppe „hämatologische Tumoren“ wurden 18 Patienten, die an einem Morbus Hodgkin litten, 3 Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie, 2 Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie, 1 Patient mit einer akuten myeloischen Leukämie, 3 Patienten mit einem B-Zell Lymphom, 1 Patient mit einem hochmalignen anaplastischen T-Zell Lymphom und 2 Patienten mit einer nicht näher differenzierten Leukämie/Lymphom einbezogen. Auch bei diesen Patienten wurde eine Unterscheidung in Patienten, bei denen die onkologische Therapie schon begonnen oder abgeschlossen wurde und solchen vor Therapiebeginn vorgenommen.

Bei den fünf Patienten der Gruppe „andere Tumoren vor Therapiebeginn“ handelt es sich um zwei Patienten mit Ewing-Sarkom, einen mit einem Angioma racemosum, einen mit Pleuramesotheliom und einen mit einem Rektum-Karzinom. Bei den Patienten der Gruppe „andere Tumoren nach Therapiebeginn“ litt ein Patient an einem Analkarzinom, einer an einem C-Zell-Karzinom der Schilddrüse, einer an einem metastasierenden Nervenscheidentumor, einer an einem Medulloblastom und einer an einem Sigma-Karzinom.

In der folgenden Darstellung ist noch einmal die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen wiedergegeben.

Klassifizierung	Anzahl der Patienten
hypogonadotroper Hypogonadismus	3
Klinefelter Syndrom	11
Vasektomie	7
Verdacht auf obstruktive Azoospermie	4
Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie	13
Maldezensus testis	23
Varikozele testis	28
Varikozele testis nach Therapie	4
Normalpersonen	42
Infektion des Seminaltraktes	12
Erektile Dysfunktion	17
Idiopathische Fertilitätsstörung	33
Hodentumoren vor Therapiebeginn	5
Hodentumoren nach OP (Keine Chemo- oder Radiotherapie bisher)	23
Hodentumor nach Chemo- und/oder Radiotherapie (+OP)	33
hämatologische Tumoren vor Therapiebeginn	4
hämatologische Tumoren nach Therapiebeginn	26
andere Tumoren vor Therapiebeginn	5
andere Tumoren nach Therapiebeginn	5
Summe	298

2.2.2 Inhibinbestimmung

2.2.2.1 Prinzip

Die Entwicklung des Prinzips der Inhibin B-Bestimmung mit dem Kit der Firma Serotec Oxford erfolgte maßgeblich unter der Mitarbeit von N.P. Groome.^[39] Die folgende Beschreibung bezieht sich daher vorwiegend auf die von Groome bzw. in der Beschreibung des Kits dargestellten Ausführungen.

Der dimere Inhibin B Aufbau aus einer α - und einer β_B -Untereinheit wurde bereits unter 1.1.1 beschrieben. Der Serotec Dimeric Inhibin B Immunoassay ist ein Festphasen-Sandwich-ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay). Der Aufbau wird in Abbildung 5 verdeutlicht.

An die Mikrotiterplatten sind monoklonale Antikörper gegen die β_B -Untereinheit von Inhibin B gebunden. Dieser immobilisierte „capture“- Antikörper C₅ der Klasse IgG2a dient der Antigenbindung nach Inkubation mit den Testseren. In einem der Inkubation folgenden Waschvorgang werden alle nicht gebundenen Substanzen von den Mikrotiterplatten abgespült. Der dann zugegebene Maus-IgG2a Antikörper R₁, der in der Lage ist, eine

Peptidsequenz im Bereich der Aminosäuren 1-32 des C-Terminums der Inhibin α -Untereinheit zu erkennen, lagert sich nur an gebundene dimere Inhibin B-Formen an. Die Aminosäureabfolge des erkannten Peptids der α -Untereinheit lautet: MSWPWSPSALRLLQR. Der R_1 -Antikörper trägt an seinem F_c -Arm das Enzym alkalische Phosphatase, das in der Lage ist, in einer Detektionstreaktion Substrat umzusetzen. Der Substratumsatz führt zu einer Farbreaktion des Substrates, dessen Farbintensität direkt proportional zur Konzentration von dimerem Inhibin B in der Probe ist.

Vor der Durchführung des ELISA werden die Patientenproben und Standards mit einem Detergens (Natriumdodecylsulfat (SDS)) vorbehandelt, auf 100°C erhitzt und mit Wasserstoffperoxyd behandelt. Dies erlaubt auch die Analyse von hämolysierten Seren und verbessert die Sensitivität und Spezifität des Kits.

Kenndaten über die Meßgenauigkeit des Systems sind am Ende des folgenden Kapitels beschrieben. An dieser Stelle soll auf Kapitel 2.2.2.3 verwiesen werden, in dem die Kenngrößen Intra- und Interassay-Varianzen für die eigenen Bestimmungen ermittelt wurden.

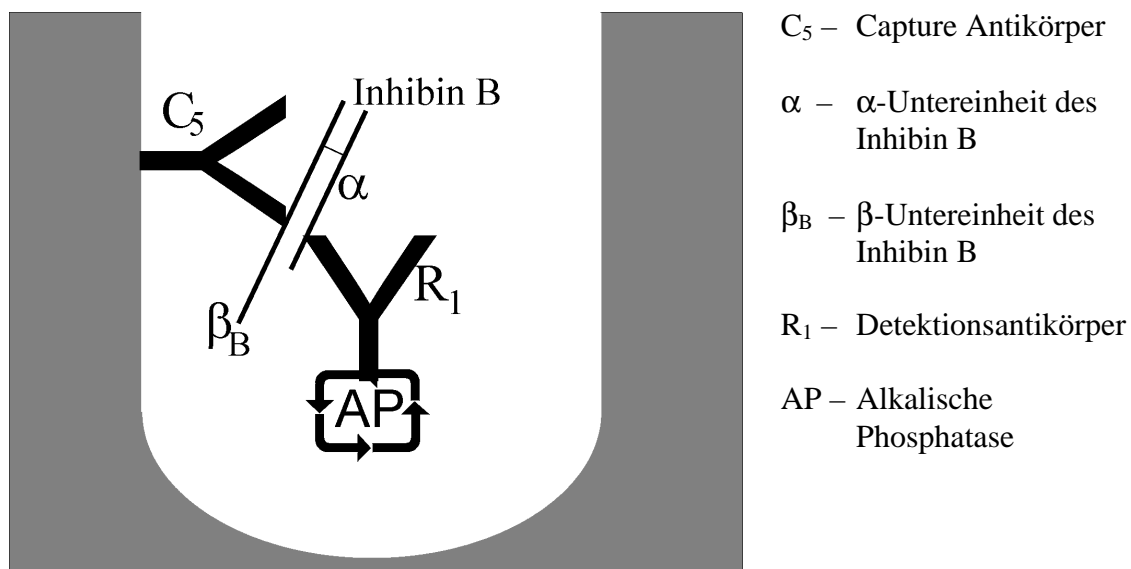


Abbildung 5: Darstellung der Methode zur Bestimmung von Inhibin B

2.2.2.2 Durchführungsbeschreibung

Im folgenden soll in Anlehnung an die Durchführungsanleitung der Firma Serotec Oxford der Ablauf der Inhibinbestimmung beschrieben werden.

Die untersuchten Seren sowie Seminalplasmen wurden nach der Probengewinnung bis zur Bestimmung tiefgefroren gelagert. Die Bestimmung erfolgte nach Auftauen der Proben bei Zimmertemperatur unter Bewegung mittels Shaker, um eine homogene Verteilung zu gewährleisten.

Die Lagerung bei Raumtemperatur einige Stunden vor Verwendung gewährleistete eine Adaptation der Reagentien an die Raumtemperatur.

Um für die Auswertung eine gute Standardkurve der Meßreihe zu erhalten, erfolgte die Anfertigung einer Standardverdünnungsreihe mittels des mitgelieferten Inhibin B-Standards. Dabei fungierte das im Testkitumfang enthaltene fetale Kälberserum (FKS) als Verdünnungsmittel, da bei dieser Substanz von einer Abwesenheit von Inhibin B ausgegangen werden kann.

Dafür wurden zu dem als Lyophilisat vorliegenden Inhibin B-Standard 1,3 ml FKS hinzugefügt, um eine Standardkonzentration von 2000 pg/ml zu erhalten. Dann wurde in 8 Röhrchen je 300 µl FKS pipettiert. Danach wurden in das erste Röhrchen 300 µl Inhibin B-Standards pipettiert, um eine Konzentration von 1000 pg/ml zu erhalten. Von diesem Röhrchen wurden dann 300 µl aspiriert und in das folgende übertragen, so daß sich für das zweiten Röhrchen eine Konzentration von 500 pg/ml ergab. Diese Verdünnungsreihe wurde bis in Röhrchen 7 fortgesetzt, das nach dem Pipettieren eine Konzentration von 15,6 pg/ml aufwies. Die Verwendung des achten Röhrchens erfolgte ohne Zusatz von Inhibin B als Nullstandard.

Der Ablauf der Verdünnungsreihe ist in Abbildung 6 wiedergegeben.

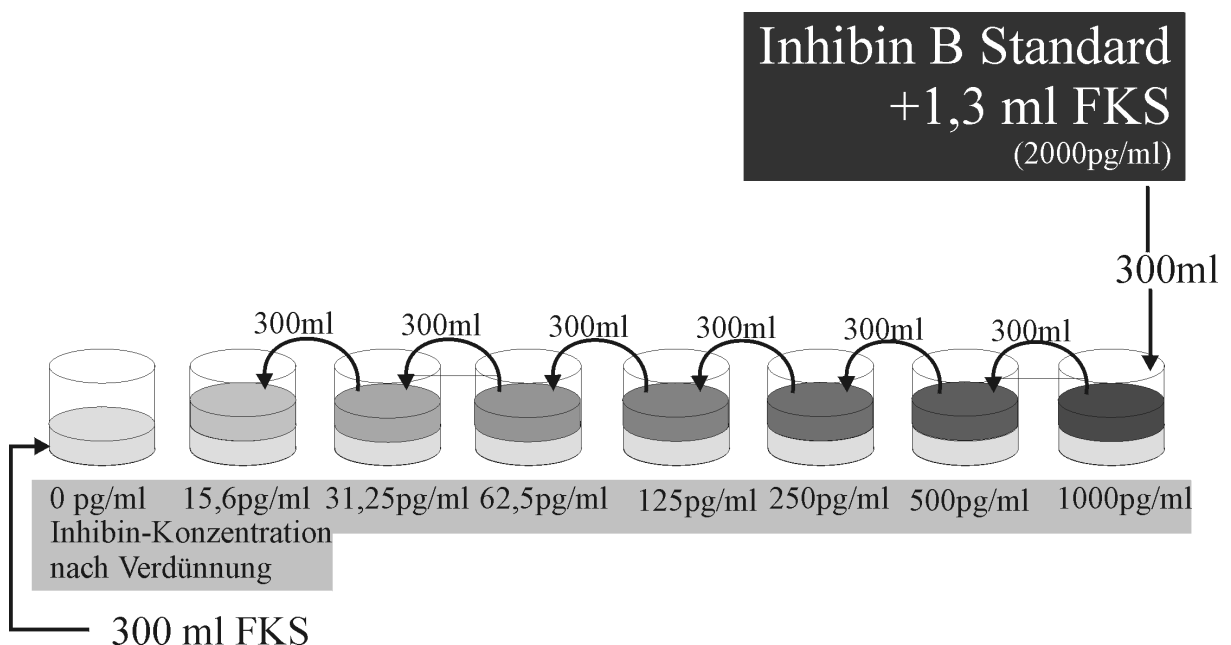


Abbildung 6: Darstellung der Verdünnungsschritte zur Herstellung der Inhibin B-Standards

Von den aufgetauten Proben wurden jeweils 100 µl Probenmaterial in separate 1,5 ml Eppendorf-Tubes pipettiert, zusätzlich 8 weitere Röhrchen mit der oben dargestellten Verdünnungsreihe gefüllt.

Zu allen Mikrofugenröhrchen, d.h. sowohl zu den Standards als auch den Proben, erfolgte die Zugabe von 50 µl 6% Natriumdodecylsulfat unter anschließendem Mischen.

Nach dem Verschließen der Röhrchen erfolgte eine Erwärmung für 3 Minuten in einen 100°C warmen Heizblock.

Nach dem Abkühlen wurde zu jedem Röhrchen 100 µl Verdünnungslösung gegeben, die Mischung erneut geschüttelt, anschließend in jedes Röhrchen 50 µl 6%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung gegeben und wiederum kurz gemischt.

Die Röhrchen lagerten nun für 30 Minuten bei Raumtemperatur, um durch das zugegebene Wasserstoffperoxyd die Methioninreste im Epitopbereich zu modifizieren, um die Affinität des capture-Antikörpers zu verbessern.

Die so behandelten Proben wurden gemeinsam mit der Standardverdünnungsreihe jeweils in zwei verschiedene Vertiefungen (Wells) der Mikrotiterplatten aufgetragen, um eine Doppelmessung zu ermöglichen. Jeweils 80 µl der in der oben angegebenen Weise zubereiteten Proben wurden in ein Well pipettiert, anschließend bei Raumtemperatur abgedeckt in einer Feuchtkammer bis zum nächsten Tag inkubiert.

In das Röhrchen mit dem Antikörper, dessen F_{ab}-Fragment gegen die Inhibin α-Untereinheit gerichtet ist, und dessen F_c-Fragment mit alkalischer Phosphatase konjugiert ist, wurde im folgenden Arbeitsschritt 1 ml Verdünnungslösung hinzugegeben, geschüttelt, der Inhalt dann mit weiteren 5 ml Assay-Verdünnungslösung verdünnt.

Danach erfolgte die Füllung die Wells der Mikrotiterplatten mit dem zuvor angefertigten verdünnten (1 Teil Waschlösung 24 Teile Aqua dest.) Waschpuffer bis zum Rand. Nach dreimaligem Aspirieren und Zurückfüllen in das jeweilige Well wurde die Assayplatte mit den Wells nach unten gerichtet auf eine saugfähige Unterlage gelegt, um ablaufende Waschpufferlösung aufzunehmen.

Im folgenden Schritt erfolgte das Pipettieren von 50 µl der zubereiteten Lösung mit dem Antikörper gegen die Inhibin α-subunit in jedes Well mit einer anschließenden Inkubation in einer Feuchtkammer für drei Stunden bei Raumtemperatur.

Im Anschluß daran wurden die Wells wieder mit 300 µl des oben beschriebenen Waschpuffers gefüllt und achtfach deren Inhalt aspiriert und zurückgefüllt. Danach ruhten die mit Waschpuffer gefüllten Platten erneut für 15 Minuten bei Raumtemperatur.

In dieser Zeit erfolgte die Zubereitung des Substrats für die alkalische Phosphatase durch Zugabe des mitgelieferten Substratverdünnungsmittels zu dem Substrat mit anschließender fünfminütiger Mischung. Zu diesem Gemisch wurden dann 13 µl Magnesiumchloridlösung gegeben.

Anschließend war von den Platten der Waschpuffer zu aspirieren und sie weiteren drei Waschzyklen zu unterziehen, bevor die Zugabe von 50 µl der angefertigten Substratlösung in jedes Well erfolgte.

Die mit Substratlösung bedeckten Wells wurden dann mit Abdeckfolie versiegelt und für eine Stunde in einer Feuchtkammer bei Raumtemperatur inkubiert.

10 Minuten bevor die Mikrotiterplatten den Inkubator verließen, wurde der Amplifier mit dem Amplifierverdünnungsmittel gemischt und fünf Minuten geschüttelt.

Dann erfolgte die Zugabe von 50 µl der Amplifierlösung zu jedem Well und anschließendes Schwenken der Platten.

Danach wurden die Platten so lange abgedeckt bei Raumtemperatur stehengelassen, bis die optische Dichte des 1000 pg/ml-Standards zwischen 2,0 und 2,5 bei 490 nm lag. Anschließend erfolgte das Pipetieren von 50 µl Stopplösung in jedes Well, um die Reaktion anzuhalten.

Danach wurde die optische Dichte aller Wells mit Hilfe eines Mikrotiterplattenspektralphotometers gemessen. Von den so ermittelten Absorptionswerten konnte mittels der mitgeführten Standards die Inhibin B-Konzentration der Proben ermittelt werden.

Die in der Beschreibung des Kits angegebene Sensitivität für die Inhibin B Bestimmung im Serum beträgt 15 pg/ml. Die die Spezifität des Tests negativ beeinflussende Kreuzreaktivität mit Pro- α -C-subunits oder Aktiven wird mit rund 1% beziffert.

2.2.2.3 Untersuchungen zur Eignung der Methode zur Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma

Bei der Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma wurde in Bezug auf die Probenaufbereitung und Messung analog zur Bestimmung im Serum vorgegangen.

Um die Güte eines Tests bzw. Meßverfahrens zu bestimmen, gibt es verschiedene Möglichkeiten, unter anderem die Bestimmung der Intra- und Interassayvariabilität (Intra- und Interplate-Variationskoeffizient).

Bei der Intraassay-Variabilität wird die gleiche Probe innerhalb eines Meßansatzes mehrfach gemessen und bestimmt, wie stark die Meßwerte dieser Probe schwanken. Als sinnvolles Maß dient dabei der Variationskoeffizient (VK), der den Quotienten von Standardabweichung und Mittelwert darstellt.

Bei der Betrachtung der Interassay-Variabilität wird die selbe Probe zwischen verschiedenen Meßdurchgängen (Kits) mehrfach gemessen und bestimmt, wie stark die einzelnen Meßwerte voneinander abweichen. Auch hierüber erlaubt die Angabe des Variationskoeffizienten eine sinnvolle Aussage.

Da der oben beschriebene Kit primär für die Messung von Inhibin B im Serum bestimmt ist, wurde die Ermittlung des Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für die Messungen von Inhibin B im Seminalplasma durchgeführt, um die Eignung des Tests für dieses Medium zu überprüfen.

Die entsprechenden Variationskoeffizienten für die Bestimmung von Inhibin B im Serum wurden bereits bei der Entwicklung des Kits ermittelt und sind mit jeweils <7% angegeben.

Bei der Bestimmung der Intraassay-Variation von Inhibin B im Seminalplasma wurde eine Probe 6 Messungen innerhalb eines Kits unterzogen. Dabei konnte ein Mittelwert von 164,8 pg/ml und eine Standardabweichung von 8,4 pg/ml gemessen werden. Daraus errechnet sich ein Variationskoeffizient von 5%.

Für die Bestimmung der Interassay-Variabilität wurde eine Probe in insgesamt 10 verschiedenen Meßansätzen bestimmt. Es ergab sich ein Mittelwert von 993,6 pg/ml und eine Standardabweichung von 145,3 pg/ml. Das entspricht einem Variationskoeffizienten von 15%.

Zusätzlich erfolgte bei 10 Proben die Durchführung von zwei Meßreihen bei gleicher Verdünnungsstufe. Der Korrelationskoeffizient beider Meßreihen betrug 0,998. Diese Korrelation war hoch signifikant auf einem Niveau $p < 0,001$.

Außerdem wurde zur Testung, ob möglicherweise bei der Untersuchung von Seminalplasma statt Serum eine Verdünnung notwendig ist, eine Meßreihe durchgeführt, bei der 70 Proben einer unverdünnten Probe die gleiche 1:10 verdünnte Probe gegenübergestellt wurde. Bei diesem Vergleich ergab sich nur eine geringe Differenz beider Meßwerte, die sich in einer hochsignifikanten ($p < 0,001$) Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,955 ausdrückt.

2.2.3 Bestimmung weiterer Hormonwerte (Standardlabor)

Die Beschreibungen weiterer Hormonbestimmungen soll sich auf die Darstellung der Prinzipien der Detektionsverfahren beschränken, da die Bestimmungen im Zentrallabor der Friedrich-Schiller-Universität erfolgt sind. Die Schritte der Probenauf- und -vorbereitung sowie Messung sollen deshalb nicht dargestellt werden, da sie nicht selbst vorgenommen wurden.

2.2.3.1 FSH-Bestimmung

Zur FSH-Bestimmung wurde der AxSYM-System FSH-Kit der Firma Abbott verwendet. Dies ist ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA) zur Bestimmung von FSH im menschlichen Serum oder Plasma. Ähnlich wie Inhibin besteht auch FSH aus zwei Untereinheiten, die mit α und β bezeichnet werden. Im ersten Reaktionsschritt wird das FSH-haltige Serum zu den anti- β -FSH-beschichteten Mikropartikeln gegeben. Beide Substanzen reagieren miteinander zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Ein Teil dieser Komplexe wird auf eine Glasfibrermatrix übertragen und dort irreversibel gebunden. Nach Waschung wird dann ein Konjugat aus anti- α -FSH und alkalischer Phosphatase aufgetragen. Dieser bildet mit dem matrixgebundenen FSH wiederum Antigen-Antikörperkomplexe, so daß nach einem erneuten Waschvorgang Substrat für die Umsatzreaktion der alkalischen Phosphatase zugesetzt werden kann. Dieser Substratumsatz ruft eine Farbreaktion hervor, deren Intensität abhängig von der enthaltenen FSH-Konzentration ist.

Der Intra- bzw. Interassay-Korrelationskoeffizient betrug laut Herstellerangaben jeweils $<10\%$. Die Interferenz mit anderen Serumbestandteilen betrug bei allen getesteten Substanzen $<10\%$.

2.2.3.2 LH-Bestimmung

Für die LH Bestimmung wurde der AxSYM-System LH-Kit der Firma Abbott verwendet. Dies ist analog zur FSH-Bestimmung ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA) zur Bestimmung von LH im humanen Serum oder Plasma. Auch LH ist ein Glykoproteinhormon, das aus einer α - und einer β -Kette besteht. Der verwendete MEIA verwendet analog zur FSH-Bestimmung Mikropartikel-gebundene anti- β -LH Antikörper und mit alkalischer Phosphatase konjugierte anti- α -LH Antikörper. Daher soll an dieser Stelle nicht näher auf das Funktionsprinzip des MEIA eingegangen werden. Es wird auf die obige Darstellung der FSH-Bestimmung verwiesen.

Die analytische Sensitivität betrug laut Kitbeschreibung 0,5 mIE/ml. Die Kreuzreaktivität gegenüber anderen getesteten Substanzen war $<10\%$.

2.2.3.3 Gesamttestosteron

Zur Bestimmung des Gesamttestosteron im Serum wurde der Testkit der Firma ACS-Centaur verwendet. Dieser ist zur quantitativen Bestimmung von gebundenem und ungebundenem Testosteron mit einem automatischen Chemoluminiszenz-System in vitro geeignet. Dabei

wird die bei der Reaktion zweier chemischer Substanzen freiwerdende Energie in Form von Licht emittiert.

Das Steroidhormon Testosteron in der Patientenprobe konkurriert hierbei mit einem Testosteron, das mit Acridiniumester markiert ist um die Testosteronbindungsstellen eines Kaninchen-anti-Testosteron-Antikörpers. Dieser Antikörper ist über einen von Mäusen gebildeten anti-Kaninchen-Antikörper, der mittels paramagnetischen Partikeln in der Solid-Phase fixiert ist, gebunden. Hohe Testosteronkonzentrationen im Patientenserum verhindern somit die Bindung der Acridiniumester an die freien Bindungsstellen, so daß nach einem Waschvorgang die nicht gebundenen Testosteronmoleküle abgewaschen werden. Die danach folgende chemische Reaktion, bei der die nicht ausgewaschenen Acridiniumester, die an Testosteronmoleküle gebunden sind, mit einem „Lite-Reagenz“ reagieren, ist um so stärker, je mehr Acridiniumester im Untersuchungsgefäß verblieben sind, also je geringer die Testosteronkonzentration im Serum war.

Die untere Nachweisgrenze (analytische Sensitivität) des Assays ist mit 0,35 nmol/l angegeben. Der Intra- bzw. Interassay beträgt laut Anleitung jeweils <7%.

2.2.4 Spermiogramm

Voraussetzung für die Erhebung des Spermiogramms war die sexuelle Karez von 2-7 Tagen, da bei geringeren Intervallen Verfälschungen sowohl der Spermienkonzentration bzw. Spermienzahl je Ejakulat als auch der morphologischen Kriterien nicht auszuschließen sind. Die Gewinnung des Ejakulats erfolgte durch Masturbation in einem separaten Raum. Dabei wurde das Ejakulat direkt in einem zuvor thermisch sterilisierten Becherglas aufgefangen. Unmittelbar nach der Gewinnung erfolgte die Inkubation für ca. 15 min bei 37°C bis zur Verflüssigung des Ejakulats. Nach der Verflüssigung wurde eine optische Kontrolle der Samenprobe vorgenommen.

2.2.4.1 Spermienkonzentration und Spermienzahl

Die Bestimmung des Volumens der Probe erfolgte nach der Verflüssigung mittels Pasteur-Pipette. Danach folgte die Messung des pH-Wertes mittels Merck-Indikatorpapier (pH-Bereich 6,4-8,0). Die Messung der Spermienkonzentration erfolgte, indem von der Probe 10 µl mittels Eppendorf-Pipette abgenommen wurden, und 990 µl Spermienzähllösung zugesetzt wurden. Diese setzt sich zusammen aus 25 g Natriumhydrogencarbonat, 5 ml Formaldehyd 35%, Aqua dest. ad 500 ml.

Zur Zählung wurde die Neubauer-Zählkammer verwendet. Diese hat eine Tiefe von 0,1mm. Dabei wurden jeweils die 4 an den äußeren Ecken der Zählkammer liegenden großen Quadrate gezählt, deren Fläche je 1 mm² beträgt. Jedes große Quadrat ist dabei in 16 kleinere Quadrate unterteilt. Der Aufbau der Neubauer-Zählkammer ist im Anhang in Abb. 27 dargestellt.

Samenzellen, die auf den Begrenzungslinien lagen, wurden nur mitgezählt, wenn sie auf der oberen oder linken Begrenzungslinie lagen. Diese Auswertung wurde dann für die zweite Kammer der Neubauer-Zählkammer wiederholt und der Mittelwert beider Ergebnisse berechnet. Dabei konnten Zählungen nur dann als gültig betrachtet werden, wenn die Differenz beider Zählungen 10% nicht überstieg.

Die Spermienzahl je mm³ errechnen sich dabei nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^3} = \frac{\text{gezählte Zellzahl}}{\text{Fläche eines Kästchens} \bullet \text{Zahl der gezählten Kästchen} \bullet \text{Kammertiefe} \bullet \text{Verdünnung}}$$

daraus ergibt sich bei Verwendung der oben genannten Parameter folgende Gleichung:

$$\frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^3} = \frac{\text{gezählte Zellzahl}}{1/16 \text{ mm}^2 \bullet 64 \bullet 0,1\text{mm} \bullet 100}$$

Um daraus die Konzentration der Spermien in Millionen/ml zu berechnen, wird der erhaltene Wert mit 1000 multipliziert.

2.2.4.2 Motilität

Zur besseren Darstellbarkeit der ungefärbten Probe kam die Phasenkontrastmethode zur Anwendung. Die Bestimmung der Motilität der Spermien erfolgte gemäß den Bestimmungen der WHO, indem vom verflüssigten Ejakulat eine Menge von 10 µl mittels einer Mikropipette auf einen sauberen Objektträger aufgebracht und danach mit einem Deckgläschen (22x22mm) abgedeckt wurde.

Die Analyse des Präparats erfolgte dann bei 400facher Vergrößerung.

Für den Fall, daß die Anzahl der Spermien je Gesichtsfeld innerhalb einer Probe stark variierte, war es notwendig die Probe nochmals gründlich zu mischen und ein neues Präparat anzufertigen.

Gemäß der Anleitung der WHO konnte danach die Analyse der Spermienmotilität durchgeführt werden. Dabei wurde das mikroskopische Blickfeld systematisch untersucht und die Motilität jedes Spermatozoon klassifiziert.

Die Klassifizierung erfolgte nach folgendem Schema:

- Motilität a: schnelle progressive Beweglichkeit
- Motilität b: langsame oder träge progressive Beweglichkeit
- Motilität c: nicht progressive Beweglichkeit
- Motilität d: Immotilität

Die Wiederholung dieser Methode erfolgte für so viele Spermien, bis die untersuchte Spermienzahl 100 betrug. Danach wurde das gleiche Vorgehen für weitere 100 Spermien wiederholt und ein Mittelwert in jeder Kategorie von beiden Zählreihen gebildet. Dieser Mittelwert gibt gleichzeitig die prozentuale Verteilung der verschiedenen Spermienmotilitäten (a, b, c, d) wieder.

2.2.4.3 Morphologie

Zur Beurteilung der Morphologie der Spermien kam die Färbung nach Shorr zur Anwendung. Dafür wurden 20 µl der Probe auf einem sauberen Objektträger ausgestrichen und trocknen gelassen, der Ausstrich anschließend für 1 Minute mit 70% Ethanol fixiert. Folgend wurde er für 10½ Minuten in Mayers Hämalaun (Merck, Best.-Nr. 9249) gestellt und für 10 Sekunden mit Ethanol 70% gespült. Darauf folgte ein Bad in Ethanol 95% für 10 Sekunden. Anschließend wurde der Objektträger für 1 Minute in Shorr-Färbung (Bedrichs Scharlach-Merck, Best.-Nr. 9275) gelegt. Folgend wurde das Präparat erneut für 10 Sekunden in 95% Ethanol getaucht, um die Farblösung abzuspolen. Anschließend wurde das Präparat dreimal in reines Ethanol getaucht. Abschließend erfolgte zweimalig ein 5-minütiges Bad in Xylol.

Bei der anschließenden Beurteilung der Morphologie kam das oben schon angegebene Mikroskop bei 1000-facher Vergrößerung mit dem Objektiv Marke Leitz Phaco3 100/1,25OIL mittels Immersionsöl (n_D 20°C 1,515 fluoreszenzfrei) zur Verwendung.

2.2.5 Gewinnung des Seminalplasmas

Folgend auf die Bestimmung des Ejakulatvolumens und die Abnahme der Anteile für die quantitative und qualitative Analyse wurden von der Probe 1,5 ml in ein Microtube Reagiergefäß 39x10mm (Fa. Sarstedt) pipettiert. Diese wurden bei 2000 U/Minuten für 10 Minuten zentrifugiert. Mittels Pasteur-Pipette wurde nach dieser Zeit Seminalplasma abgenommen und in ein Micro-tube 2 ml (Fa. Sarstedt) übertragen, dieses mit dem Patientennamen, Geburtsdatum und Datum der Probengewinnung versehen und sofort bei -20°C eingefroren.

2.2.6 Statistische Methoden

Laut Trampisch et al. ist die Normalverteilung die „mit Abstand wichtigste theoretische Verteilung“.^[104] Jedoch merkt er an, daß es keine Begründung dafür gibt, daß die gewöhnliche Verteilung biologischer Merkmale einer Normalverteilung folgen müßte. Die Bedeutung der Normalverteilung liegt daher in der Stichprobentheorie. Diese besagt, daß bei wiederholter Messung einer Variablen in einer Stichprobe der Grundgesamtheit der Mittelwert dieser Stichprobe um den Mittelwert der Grundgesamtheit schwankt. Die Schwankungen unterliegen dabei einer Normalverteilung. Daraus kann abgeleitet werden, daß sich wichtige Kenngrößen, wie z.B. der Mittelwert bei wachsendem Stichprobenumfang einer Normalverteilung (um den „wahren Wert“ in der Grundgesamtheit aller Patienten einer bestimmten Erkrankungsgruppe) annähern, und dies unabhängig von der Verteilung der Beobachtungen selbst.^[92;104] „Dies bedeutet, daß die Anwendung von Verfahren der schließenden Statistik, die die Normalverteilung voraussetzen, meist sinnvoll ist, obwohl die Verteilung der Meßgröße keiner Normalverteilung folgt.“^[104]

Aus diesem Grund werden, ohne Annahmen über die Verteilung der untersuchten spermatologischen und hormonellen Variablen treffen zu wollen, im folgenden statistische Verfahren, wie z.B. der t-Test für unverbundene Stichproben verwandt, die auf dem Modell der Normalverteilung basieren.

3. ERGEBNISSE

3.1 Darstellung der hormonellen und spermatologischen Meßwerte sowie von Hodenvolumen und Alter der Patienten

Im folgenden werden hormonelle und spermatologische Meßwerte, die Hodenvolumina der untersuchten Patienten sowie deren Alter wiedergegeben. Dabei dient die Gruppe der Normalpersonen in allen folgenden Untersuchungen als Referenzgruppe bei vergleichenden Betrachtungen. Alle Angaben der jeweiligen Gruppen erfolgen in der Form Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes.

Zum Vergleich der Mittelwerte wurde der t-Test (Student-Verteilung) für unverbundene Stichproben verwendet. Dieser prüft, ob ein Unterschied der Mittelwerte zweier Stichproben besteht. Unterschiede, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ bestätigt werden konnten, werden im folgenden als „signifikant“ bezeichnet. Analog werden Differenzen zum Signifikanzniveau von 0,1% als „hoch signifikant“ deklariert.

Zusätzlich werden im folgenden stets die Werte der Überschreitungswahrscheinlichkeit p angegeben. Eine Nullhypothese kann immer dann abgelehnt werden, wenn p kleiner als die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit α ist.

In den folgenden Abbildungen sind Abweichungen der Meßwerte der betrachteten Gruppen, die in Bezug auf die Normalpersonen signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ sind, durch ein Sternchen (*) gekennzeichnet.

3.1.1 Serummeßwerte

3.1.1.1 Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Der Mittelwert des FSH im Serum betrug in der Gruppe der Normalpersonen $3,37 \pm 0,33$ mIU/ml. Bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus betrug der Wert $0,83 \pm 0,49$ mIU/ml und war damit signifikant niedriger als in der Bezugsgruppe ($p=0,02$). Bei den Klinefelter-Patienten betrug der Mittelwert $23,00 \pm 4,00$ mIU/ml. Dieser Wert lag signifikant über dem der Normalpersonen ($p=0,001$). Bei den Patienten, bei denen der Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven Azoospermie bestand, betrug der Mittelwert der FSH-Konzentration $3,53 \pm 0,48$ mIU/ml und unterschied sich damit nicht signifikant von den Werten der Normalpersonen. Bei den Patienten mit Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie wurde für FSH ein Mittelwert von $25,02 \pm 2,81$ mIU/ml gefunden. Dieser Wert

ist signifikant höher als der der Vergleichspopulation ($p < 0,001$). Bei den Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen hatten, lag der FSH-Mittelwert bei $3,05 \pm 0,48$ mIU/ml. Er unterschied sich nicht signifikant vom Wert der Normalpersonen. Bei Patienten, die von einem Maleszensus testis betroffen waren, wurde der Mittelwert von FSH mit $18,41 \pm 4,20$ mIU/ml bestimmt. Das ist signifikant höher als die Werte der Normalpersonen ($p = 0,002$). Bei den Patienten, die unter einer Varikozele testis litten, betrug der FSH-Mittelwert $4,46 \pm 0,45$ mIU/ml. Ein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0,05$ konnte nicht erbracht werden. Bei den Patienten, die von einer Varikozele betroffen waren, diese aber schon hatten therapieren lassen, betrug der FSH-Mittelwert $7,83 \pm 2,23$ mIU/ml. Trotz des deutlichen Unterschiedes zur Normalpersonengruppe konnte eine Signifikanz dieser Differenz bei einer maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht nachgewiesen werden. Bei den Patienten, bei denen eine Infektion im Seminaltrakt nachgewiesen wurde, betrug der FSH-Mittelwert $5,96 \pm 1,25$ mIU/ml. Er war nicht signifikant gegenüber der Normalpersonengruppe erhöht. Die Personen, die unter erektiler Dysfunktion litten, hatten einen durchschnittlichen FSH-Wert von $6,49 \pm 1,11$ mIU/ml. Dies lag signifikant über den Werten der Vergleichspersonengruppe ($p = 0,015$).

Die Gruppe der Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung umfaßt Patienten, die sich in der andrologischen Sprechstunde mit unerfülltem Kinderwunsch vorstellten, ohne daß eine genaue Ursache der Infertilität des Paares feststellbar war. Bei diesen Patienten betrug der Mittelwert der FSH-Bestimmung $5,85 \pm 0,54$ mIU/ml. Dieser Wert wich signifikant von dem der Normalpersonen ab ($p < 0,001$).

Bei den Patienten, die von einem Hodentumor betroffen waren, betrug der Mittelwert von FSH in der Gruppe, die sich noch keiner therapeutischen Intervention unterzogen hatten $8,00 \pm 1,84$ mIU/ml, in der Gruppe mit Patienten, die zwar schon die Ablatio testis hatten vornehmen lassen, aber noch keine Radio- oder Chemotherapie erhalten hatten $11,92 \pm 2,14$ mIU/ml und in der Gruppe, die bereits eine Radio- und/oder Chemotherapie erhalten hatten $15,41 \pm 2,23$ mIU/ml. Dies bedeutet ein Ansteigen der FSH-Werte mit der Schwere der Therapie. Der Unterschied der FSH-Mittelwerte war in bezug auf die Normalpersonengruppe jedoch bei den Patienten vor Therapie nicht signifikant ($p = 0,064$). In den Gruppen nach operativer Therapie bzw. nach Radio- und/oder Chemotherapie waren die Unterschiede der FSH-Werte signifikant im Vergleich zur Normalpersonengruppe ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$).

Bei den Patienten, die sich mit hämatologischen Tumoren in der Sprechstunde vorstellten, konnte vor Beginn einer onkologischen Therapie mit einem FSH-Mittelwert von $2,34 \pm 0,82$ mIU/ml kein signifikanter Unterschied zur Normalpersonengruppe festgestellt werden.

Dahingegen betrug der Mittelwert nach Chemo- und/oder Radiotherapie $12,77 \pm 1,86$ mIU/ml und war damit signifikant gegenüber den Werten der Normalpersonen erhöht ($p < 0,001$), was ein deutlicher Ausdruck der Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Hodenachse durch die Therapie ist.

Ähnlich sieht auch das Bild bei der inhomogenen Gruppe der Patienten aus, die ein Tumorleiden haben, aber nicht den oben erwähnten Hodentumoren und hämatologischen Tumoren zuzuordnen sind. Auch hier zeigte der FSH Wert mit $3,30 \pm 1,00$ mIU/ml vor Therapiebeginn keinen signifikanten Unterschied zur Normalpopulation. Nach erfolgter Radio- und/oder Chemotherapie hingegen betrug der FSH-Mittelwert $17,50 \pm 5,10$ und war damit signifikant erhöht ($p = 0,05$).

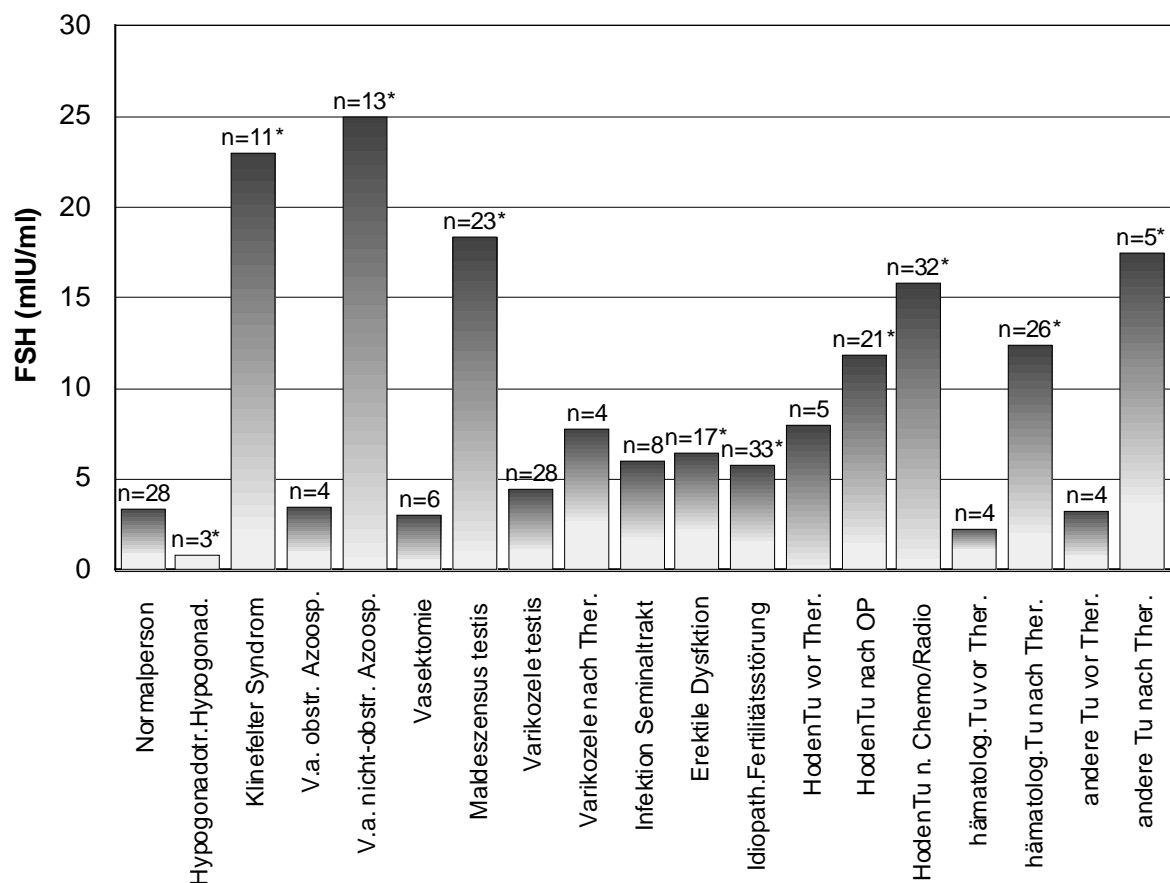


Abbildung 7: Darstellung der Meßwerte von FSH bei verschiedenen Patientengruppen

HINWEIS: In dieser und allen nachfolgenden Abbildungen sind *signifikante* Abweichungen der untersuchten Patientengruppen von der Normalpersonengruppe mit * markiert.

3.1.1.2 Luteinisierendes Hormon (LH)

LH betrug bei den Normalpersonen im Mittel $3,36 \pm 0,26$ mIU/ml. Bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus $0,90 \pm 0,40$ mIU/ml. Dieser Wert ist signifikant niedriger als der der Vergleichsgruppe ($p=0,003$). Bei den Patienten mit Klinefelter Syndrom wurde der Mittelwert von LH mit $10,70 \pm 2,03$ mIU/ml bestimmt. Dieser Wert lag signifikant über dem der Normalpersonen ($p=0,003$). In der Gruppe der Patienten, die eine Vasektomie erfahren hatten, lag der LH-Mittelwert bei $3,39 \pm 0,68$ mIU/ml und war damit nicht signifikant von dem der Normalpersonen verschieden. Bei den Patienten mit dem Verdacht auf eine obstruktive Azoospermie wurde ein Wert von $5,38 \pm 1,00$ mIU/ml gemessen. Dieser lag signifikant über dem Wert der Normalpersonen ($p=0,018$). Bei der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie betrug der Mittelwert von LH $11,30 \pm 2,22$ mIU/ml und lag damit signifikant über dem der Vergleichsgruppe ($p=0,004$). Bei den Patienten mit Maleszensus testis lag der LH-Wert mit $7,49 \pm 1,75$ mIU/ml signifikant über dem der Normalpersonen ($p=0,031$). Dahingegen waren die Mittelwerte der LH-Bestimmung in den Gruppen mit Varikozele testis vor Therapie ($3,69 \pm 0,38$ mIU/ml), Varikozele testis nach Therapie ($4,58 \pm 0,98$ mIU/ml) und bei Patienten die unter einer erektilen Dysfunktion ($4,44 \pm 0,68$ mIU/ml) bzw. idiopathischen Fertilitätsstörung ($3,67 \pm 0,30$ mIU/ml) litten, nicht signifikant von denen der Normalpersonengruppe verschieden. Die LH-Werte der Personen mit Infektionen des Seminaltraktes lagen mit $6,70 \pm 1,05$ mIU/ml signifikant über denen der Normalpersonen ($p=0,001$).

Die LH-Werte lagen in den Gruppen der Tumorpatienten, die noch vor einer onkologischen Therapie in der andrologischen Sprechstunde vorstellig wurden, mit $4,56 \pm 0,96$ mIU/ml in der Gruppe der Hodentumoren, $2,61 \pm 0,57$ mIU/ml in der Gruppe der hämatologischen Tumoren und $2,27 \pm 0,93$ mIU/ml in der Gruppe der übrigen Tumoren nicht signifikant über oder unter den Werten der Normalpersonengruppe.

Im Gegensatz dazu wurde in allen Gruppen, die sich bereits einer onkologischen Therapie unterzogen hatten, ein signifikant erhöhter LH-Wert gemessen. Im einzelnen war bei den Patienten mit Hodentumoren nach operativer Intervention vor Radio- oder Chemotherapie ein Wert von $5,92 \pm 0,83$ mIU/ml gemessen worden ($p=0,008$), bei den Patienten mit Hodentumoren und erfolgter Radio- und/oder Chemotherapie $9,99 \pm 1,41$ mIU/ml ($p<0,001$), bei den Patienten mit hämatologischen Tumoren nach Therapiebeginn $6,08 \pm 0,58$ mIU/ml ($p<0,001$) und bei den Patienten mit Tumoren, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lassen $8,68 \pm 1,55$ mIU/ml ($p=0,025$).

Die Meßwerte sind zur Veranschaulichung noch einmal in Abb. 8 dargestellt.

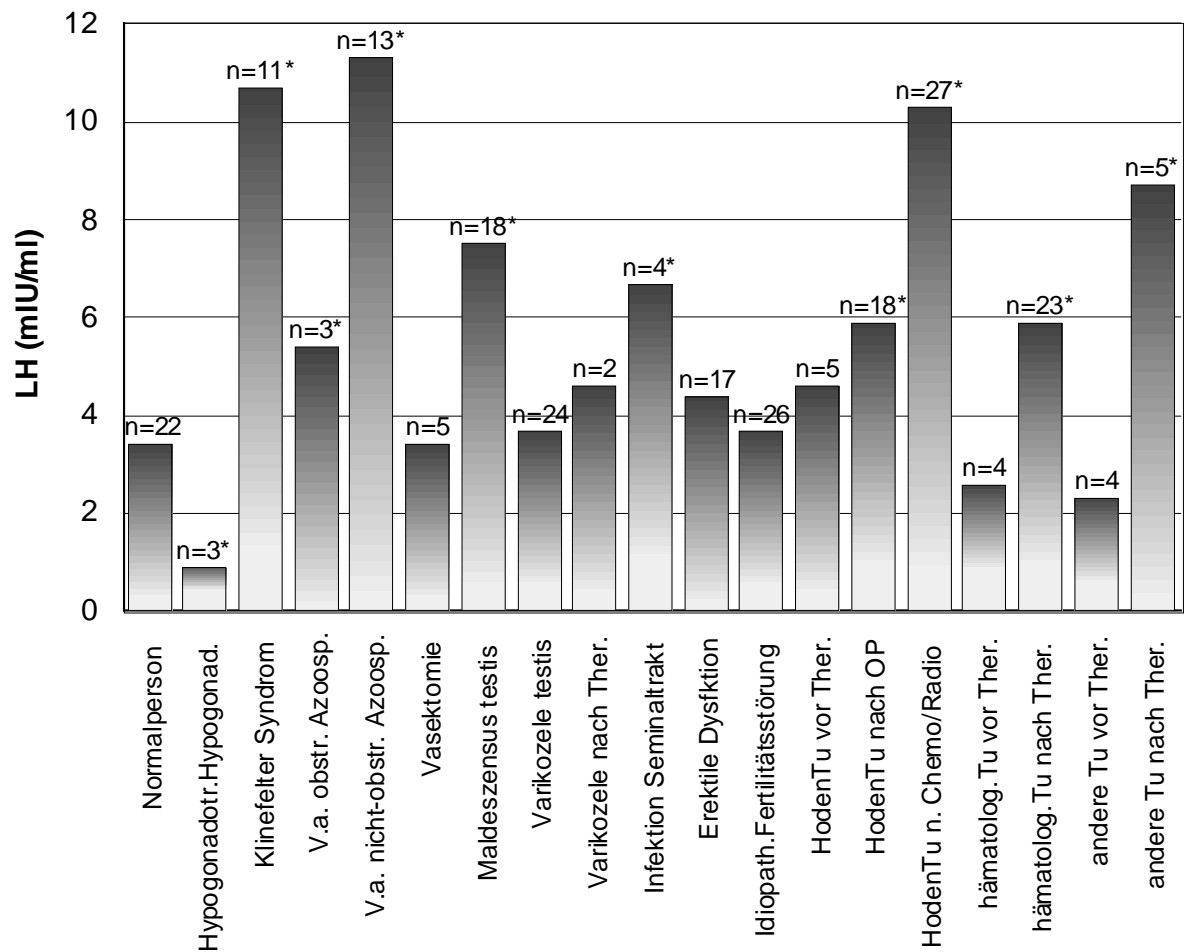


Abbildung 8: Darstellung der Meßwerte von LH bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.1.3 Inhibin B im Serum

Der Mittelwert von Inhibin B im Serum betrug in der Referenzpopulation $229,1 \pm 13,7$ pg/ml. Die Inhibin B-Werte im Serum waren bei allen anderen beobachteten Gruppen geringer als die der Normalpersonengruppe.

Bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus war der festgestellte Unterschied signifikant ($p=0,015$) bei einem Mittelwert von $82,2 \pm 2,8$ pg/ml. Die Inhibin B-Werte im Serum wurden bei den Patienten mit Klinefelter Syndrom mit $10,9 \pm 4,7$ pg/ml gemessen. Dieser Wert liegt unter dem in der Inhibin B-Kitbeschreibung genannten Wert für das Detektionslimit von 12 pg/ml und war deshalb signifikant verschieden von dem Wert der Normalpersonen ($p<0,001$). Bei den Patienten, bei denen eine Vasektomie vorgenommen worden war, betrug der Inhibin B-Meßwert im Serum $216,5 \pm 42,8$ pg/ml und war nicht signifikant von dem der Normalpersonen verschieden. Bei den Patienten, bei denen der Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven Azoospermie bestand, wurde der Mittelwert mit $119,2 \pm 2,6$ pg/ml bestimmt und unterschied sich signifikant ($p=0,025$) von dem der Normalpersonen. Auch bei den Patienten mit Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie lag der Wert mit $18,0 \pm 6,9$ pg/ml nur knapp über der Nachweisgrenze und damit signifikant unter dem der Referenzgruppe ($p<0,001$). Auch die Personen mit Maleszensus testis wiesen mit $91,8 \pm 18,8$ pg/ml im Durchschnitt nur ca. halb so hohe Werte von Inhibin B im Serum auf wie die Normalpersonen, was einen signifikanten Unterschied begründete ($p<0,001$). Die im Vergleich zu den Normalpersonen bei den Varikozelepateinten erniedrigten Werte von Inhibin B im Serum ($174,8 \pm 21,1$ pg/ml) erwiesen sich im t-Test als signifikant auf dem Niveau $\alpha=0,05$ ($p=0,028$). Im Gegensatz dazu waren die Inhibin B Werte im Serum der Varikozelepateinten, die sich schon einer Therapie unterzogen hatten nur geringfügig niedriger als die der Normalpersonen ($189,4 \pm 36,8$ pg/ml). Eine Signifikanz auf dem Niveau $\alpha=0,05$ konnte für diesen Unterschied nicht nachgewiesen werden. Auch bei den Personen, die an einer Infektion des Seminaltraktes litten ($214,9 \pm 43,5$ pg/ml), Patienten mit erektiler Dysfunktion ($196,3 \pm 29,0$ pg/ml) und idiopathischer Fertilitätsstörung ($198,3 \pm 23,8$ pg/ml) lagen die Werte nicht signifikant unter denen der Normalpersonen.

Während bei den Patienten mit Hodentumoren schon vor jeglicher Therapie ein signifikant erniedrigter Inhibin B Spiegel im Serum gemessen wurde ($112,3 \pm 37,8$ pg/ml, $p=0,004$), lagen die Werte in der Gruppe mit hämatologischen Tumoren vor Therapie mit $179,4 \pm 10,3$ pg/ml bzw. mit $143,1 \pm 19,0$ pg/ml bei den Patienten mit anderen Tumoren vor Therapiebeginn zwar niedriger als in der Gruppe der Normalpersonen, eine Signifikanz dieses Unterschiedes

konnte aber auf dem Niveau $\alpha=0,05$ nicht nachgewiesen werden. Eine Interpretation dieses Befundes soll an dieser Stelle nicht erfolgen, es sei auf Abschnitt 5.5 verwiesen.

Bei allen Tumorarten wurde nach begonnener Therapie ein signifikant erniedrigter Wert von Inhibin B im Serum nachgewiesen (jeweils $p<0,001$). Bei den Patienten mit Hodentumor nach operativer Therapie aber vor Radio- oder Chemotherapie betrug der Wert von Inhibin B im Serum $128,5\pm 16,9$ pg/ml, bei der Gruppe der Patienten nach Radio- und/oder Chemotherapie $76,5\pm 11,6$ pg/ml. Bei den Patienten mit hämatologische Tumoren nach Therapie lag der Mittelwert bei $71,9\pm 21,4$ pg/ml und bei den übrigen Tumorpatienten nach Therapie $57,5\pm 48,4$ pg/ml. Die oben beschriebenen Daten werden noch einmal in Abb. 9 veranschaulicht.

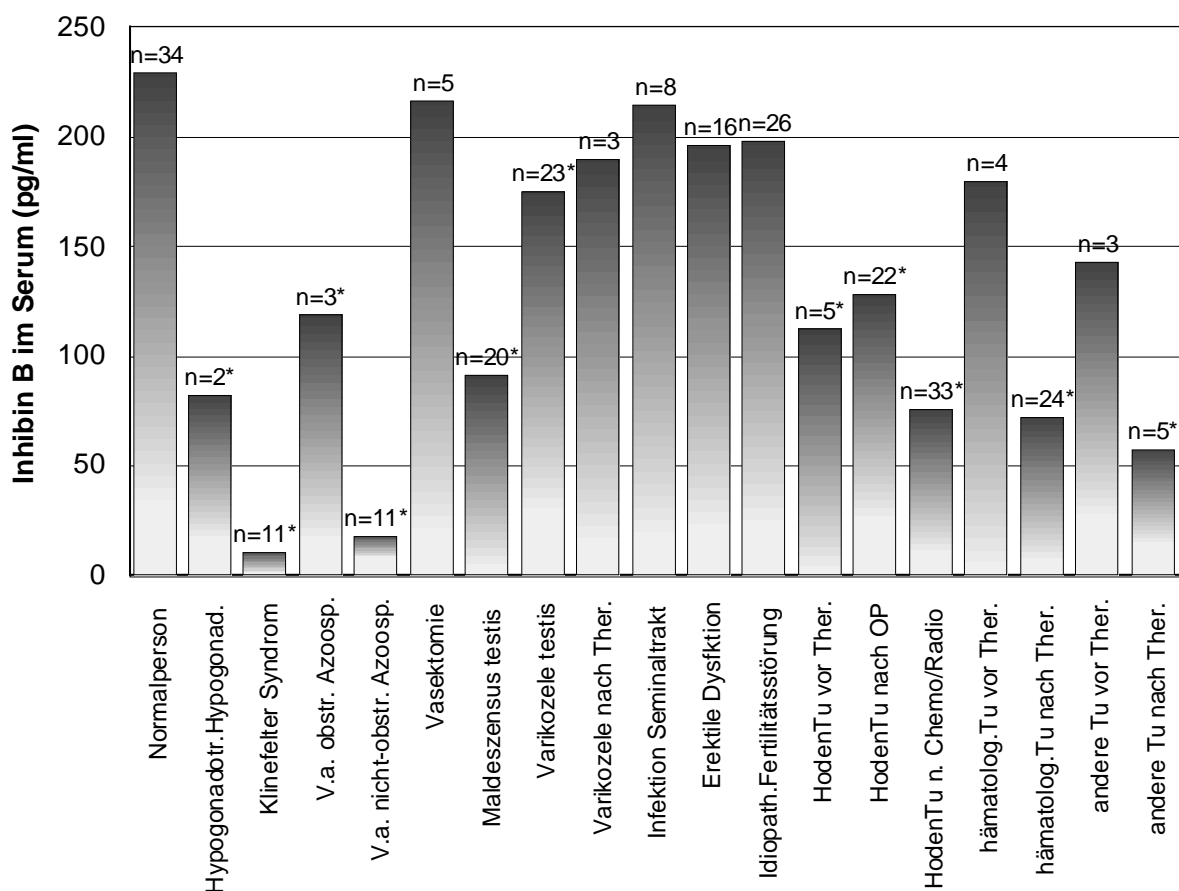


Abbildung 9: Darstellung der Meßwerte von Inhibin B im Serum bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.1.4 Gesamttestosteron

Der Mittelwert des Testosterons in der Gruppe der Normalpersonen betrug $18,56 \pm 1,32$ nmol/l. Bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus lag dieser Serumparameter mit $7,58 \pm 2,70$ nmol/l signifikant unter diesem Wert ($p=0,012$). Bei den Patienten mit Klinefelter Syndrom wurden im Mittel $15,04 \pm 4,00$ nmol/l gemessen. Dieser Wert liegt nicht signifikant unter dem Wert der Normalpersonen. Bei den Patienten, bei denen eine Vasektomie erfolgt war, unterschied sich die Testosteronkonzentration mit $18,11 \pm 3,33$ nmol/l nur gering und nicht signifikant von der der Normalpersonen. Der höchste Mittelwert der Testosteronbestimmung konnte in der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf obstruktive Azoospermie gemessen werden ($29,86 \pm 2,77$ nmol/l). Dieser Wert lag signifikant über dem der Referenzgruppe ($p=0,004$). Bei den Patienten, bei denen der Verdacht auf Vorliegen einer nicht obstruktiven Azoospermie bestand, wurde ein Mittelwert der Testosteronkonzentration von $14,26 \pm 1,23$ nmol/l gemessen, der signifikant unter den Werten der Normalpersonen lag ($p=0,047$). Auch die Patienten, die unter Maldezensus testis litten, zeigten erniedrigte Testosteronkonzentrationen im Serum ($16,52 \pm 1,89$ nmol/l). Dieser Unterschied erwies sich aber nicht als statistisch signifikant. Das gleiche gilt auch für Patienten, die unter einer Varikozele litten. Sowohl die Patienten, die sich noch keiner Therapie unterzogen hatten ($16,97 \pm 1,27$ nmol/l) als auch diejenigen, die sich einer Therapie unterzogen hatten ($17,41 \pm 3,67$ nmol/l), zeigten gering niedrigere Werte von Testosteron im Serum als die Normalpersonen. Statistische Signifikanz konnte nicht bestätigt werden. Die Patienten, die an einer Infektion des Seminaltraktes litten, hatten durchschnittlich einen Testosteronwert im Serum von $23,46 \pm 4,88$ nmol/l. Ein signifikanter Unterschied zur Normalpersonengruppe bestand nicht. Der Testosteronwert in der Gruppe der Patienten mit erektiler Dysfunktion betrug $16,59 \pm 1,64$ nmol/l und wich nicht signifikant von dem der Normalpersonen ab. Auch bei den Personen mit idiopathischer Fertilitätsstörung konnte kein signifikant verschiedener Testosteronwert gefunden werden ($17,12 \pm 1,07$ nmol/l). Bei den Patienten mit Hodentumoren wurde sowohl vor Therapiebeginn ($17,08 \pm 2,38$ nmol/l), nach erfolgter operativer Therapie ($18,28 \pm 1,55$ nmol/l) als auch nach Radio- und/oder Chemotherapie ($17,35 \pm 1,62$ nmol/l) kein signifikanter Unterschied zur Referenzpopulation nachgewiesen. Zur Wertung dieses Befundes sei auf Abschnitt 5.5 verwiesen. Auch bei allen anderen untersuchten Gruppen mit Tumorpunkten konnten vor und nach Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die Normalpersonen festgestellt werden. Im einzelnen betrugen die Werte bei den Patienten mit hämatologischen Tumoren vor Therapiebeginn $11,67 \pm 2,08$ nmol/l, nach Therapiebeginn $17,99 \pm 1,19$ nmol/l. Bei den Patienten, die unter Tumoren litten, die sich nicht

in eine der beiden oben genannten Klassen einordnen lassen, betrug der Wert vor Therapiebeginn $12,82 \pm 2,91$ nmol/l und nach Beginn der Therapie $21,15 \pm 2,28$ nmol/l.

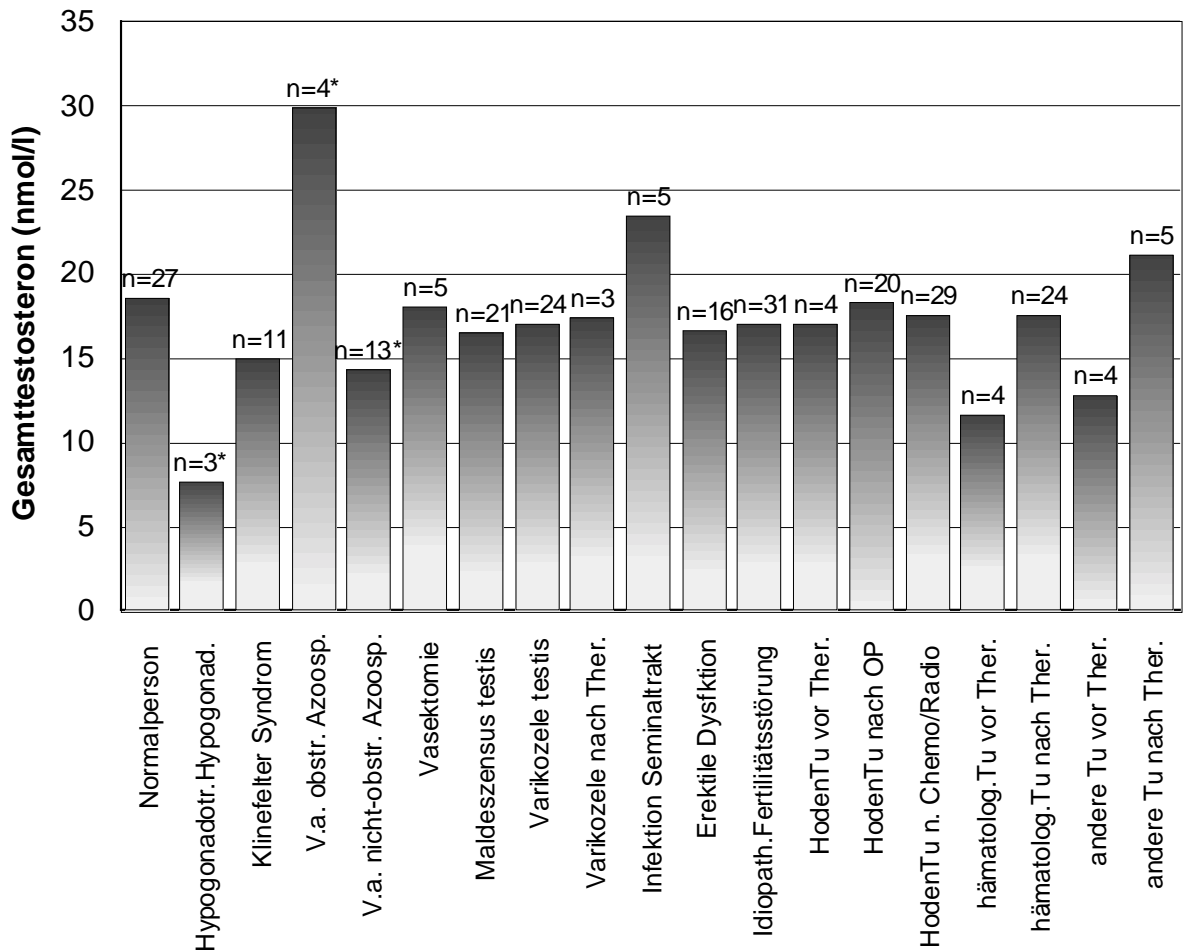


Abbildung 10: Darstellung der Meßwerte von Testosteron bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.2 Spermatologische Meßwerte

3.1.2.1 Spermienkonzentration

Die durchschnittliche Spermienkonzentration lag in der Gruppe der Normalpersonen bei $127,9 \pm 16,4$ Mio./ml. Dieser Wert lag, wie aus Abb. 11 ersichtlich, deutlich über den bei den verschiedenen Patientengruppen gemessenen Werten. Sowohl bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, mit Klinefeltersyndrom, nach Vasektomie, mit Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven oder nichtobstruktiven Azoospermie lag der Mittelwert der Bestimmung bei 0 Mio./ml.

Bei den Patienten mit Maleszensus testis betrug der Mittelwert der Spermienkonzentration $7,9 \pm 3,1$ Mio./ml und war damit im Vergleich zu den Werten bei den Normalpersonen hoch signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Der bei den Patienten mit Varikozele testis gemessene Wert von $60,3 \pm 13,1$ Mio./ml betrug rund die Hälfte des Wertes der Normalpersonen und unterschied sich damit signifikant ($p = 0,003$). Unerwartet war die Feststellung, daß der Mittelwert der Varikozelepationen, die sich einer Therapie unterzogen hatten mit $21,3 \pm 5,2$ Mio./ml noch unter dem der Varikozelepationen vor Therapie lag. Auch dieser Unterschied war in bezug auf die Normalpersonen hoch signifikant ($p < 0,001$).

Auch die Personen, die unter einer Infektion des Seminaltraktes litten, zeigten signifikant erniedrigte Spermienkonzentrationen verglichen mit den Normalpersonen ($40,2 \pm 6,9$ Mio./ml; $p < 0,001$). Dies trifft auch für die Personen mit idiopathischer Fertilitätsstörung zu. Deren Spermienkonzentration lag durchschnittlich bei $50,0 \pm 8,3$ Mio./ml und unterschied sich auch signifikant von der der Normalpersonen ($p < 0,001$). Der deutlich erniedrigte Wert der Spermienkonzentration ($44,0 \pm 18,8$ Mio./ml) der Personen, die sich aufgrund einer erektilen Dysfunktion in der andrologischen Sprechstunde vorstellten, erwies sich nicht als signifikant erniedrigt, was sich am ehesten durch die geringe Stichprobengröße ($n=4$) erklären läßt.

Die Werte der Spermienkonzentration der Patienten mit Hodentumoren lagen vor Therapiebeginn ($20,1 \pm 5,7$ Mio./ml), nach erfolgter operativer Therapie ($35,9 \pm 7,4$ Mio./ml) sowie nach erfolgter Radio- und/oder Chemotherapie ($27,3 \pm 6,3$ Mio./ml) hoch signifikant unter den Werten der Normalpersonen ($p < 0,001$ jeweils).

Bei den Patienten mit hämatologischen Tumoren lag die Spermienkonzentration sowohl vor Therapiebeginn ($39,9 \pm 10,9$ Mio./ml) als auch nach erfolgter oder begonnener Therapie ($15,4 \pm 8,2$ Mio./ml) deutlich unter den Werten der Normalpersonen. Signifikant war dieser Unterschied allerdings nur bei den Patienten nach erfolgter bzw. begonnener onkologischer Therapie ($p < 0,001$).

In der Gruppe der Patienten, die unter einem Tumor litten, sich jedoch keiner der zwei oben angegebenen Gruppen zuordnen lassen, lagen die durchschnittlichen Spermienkonzentrationen sowohl vor Therapiebeginn ($28,7 \pm 21,2$ Mio./ml) als auch nach Therapiebeginn ($31,0 \pm 30,7$ Mio./ml) signifikant ($p=0,026$ bzw. $p=0,032$) unter den Werten der Normalpersonen.

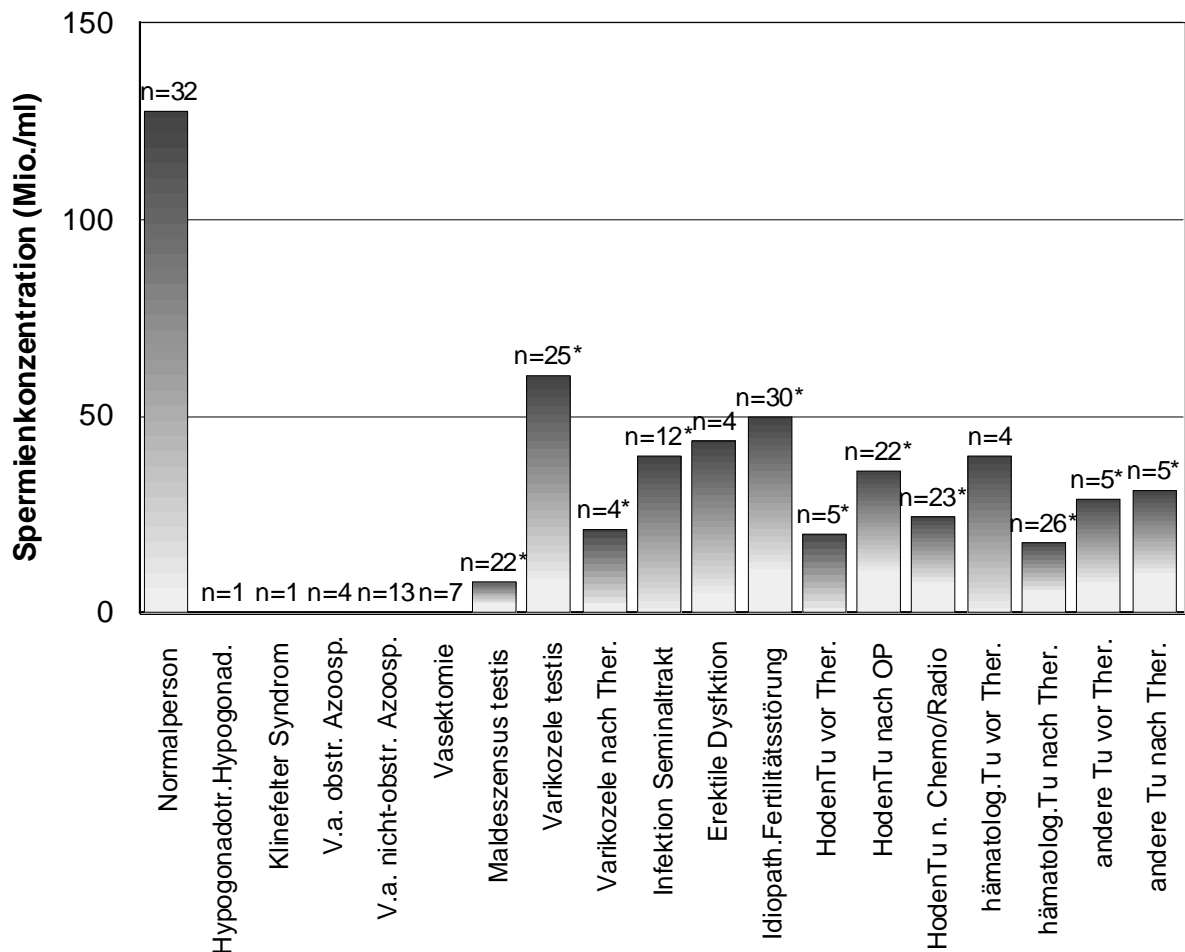


Abbildung 11: Darstellung der Meßwerte der Spermienkonzentration bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.2.2 Spermienzahl

Ähnlich der Spermienkonzentration verhält sich auch die Anzahl der Spermien je Ejakulat. Der Wert betrug in der Gruppe der Normalpersonen $363,9 \pm 48,9$ Mio. Bei den Patienten nach Vasektomie, mit Verdacht auf obstruktive und nichtobstruktive Azoospermie sowie den Patienten, die unter Klinefelter Syndrom und hypogonadotropem Hypogonadismus litten, konnten keine Spermien nachgewiesen werden.

Bei den Patienten mit Maleszensus testis betrug der Mittelwert $27,2 \pm 10,9$ Mio. und war damit auf dem Niveau $\alpha=0,05$ signifikant ($p=0,001$) erniedrigt. Bei den Varikozelepatienten, die sich noch keiner Therapie unterzogen hatten, betrug der Wert mit $209,8 \pm 48,1$ Mio. knapp $\frac{2}{3}$ des Wertes der Normalpersonen. Auch diese Differenz war signifikant ($p=0,031$). Ähnlich wie bei der Betrachtung der Spermienkonzentration lag auch der Wert der Spermien je Ejakulat bei den Patienten mit Varikozele testis, die sich bereits einer Therapie unterzogen hatten, unter dem der Personen vor Therapie ($95,9 \pm 19,1$ Mio.). Allerdings konnte aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Normalpersonengruppe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ nicht nachgewiesen werden ($p=0,064$). Auch bei der Gruppe der Patienten mit erektiler Dysfunktion konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Hier betrug der Mittelwert der Spermienzahl je Ejakulat $249,0 \pm 128,3$ Mio. Bei den Patienten mit einer Infektion des Seminaltraktes betrug der Mittelwert $124,2 \pm 27,9$ Mio. und unterschied sich signifikant von dem Wert der Normalpersonen ($p<0,001$). Auch die Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung zeigten signifikant ($p=0,002$) erniedrigte Werte der Spermienzahl je Ejakulat ($172,8 \pm 34,1$ Mio.).

Bei der Betrachtung der Werte der Patienten mit Hodentumoren wurde festgestellt, daß schon vor Therapiebeginn die Spermienzahl signifikant ($p=0,037$) erniedrigt war ($89,4 \pm 44,4$ Mio.). Bei den Patienten, bei denen bereits eine operative Therapie erfolgt war, jedoch noch keine Chemo- oder Radiotherapie, betrug der Mittelwert $116,8 \pm 41,4$ Mio., was signifikant weniger als in der Normalpersonengruppe war ($p=0,001$). Auch bei den Patienten mit Hodentumoren, die bereits eine Chemo- und/oder Radiotherapie erhalten hatten, lag der Wert mit $73,9 \pm 18,6$ Mio. signifikant niedriger als bei den Normalpersonen ($p<0,001$).

Bei der Gruppe der Patienten mit hämatologischen Tumoren lagen die Meßwerte der Anzahl der Spermien je Ejakulat sowohl vor ($69,2 \pm 36,8$ Mio.) als auch nach Therapiebeginn ($62,5 \pm 27,2$ Mio.) signifikant unter denen der Normalpersonen ($p=0,044$ bzw. $p<0,001$).

Gleiches trifft auch für die Patienten mit Tumoren zu, die sich keiner der oben angegebenen Gruppen zuordnen lassen. Vor Therapiebeginn betrug der Mittelwert $96,1 \pm 69,4$ Mio., nach

Therapiebeginn $77,5 \pm 76,8$ Mio. Beide Werte weichen signifikant von denen der Normalpersonengruppe ab ($p=0,043$ bzw. $p=0,032$).

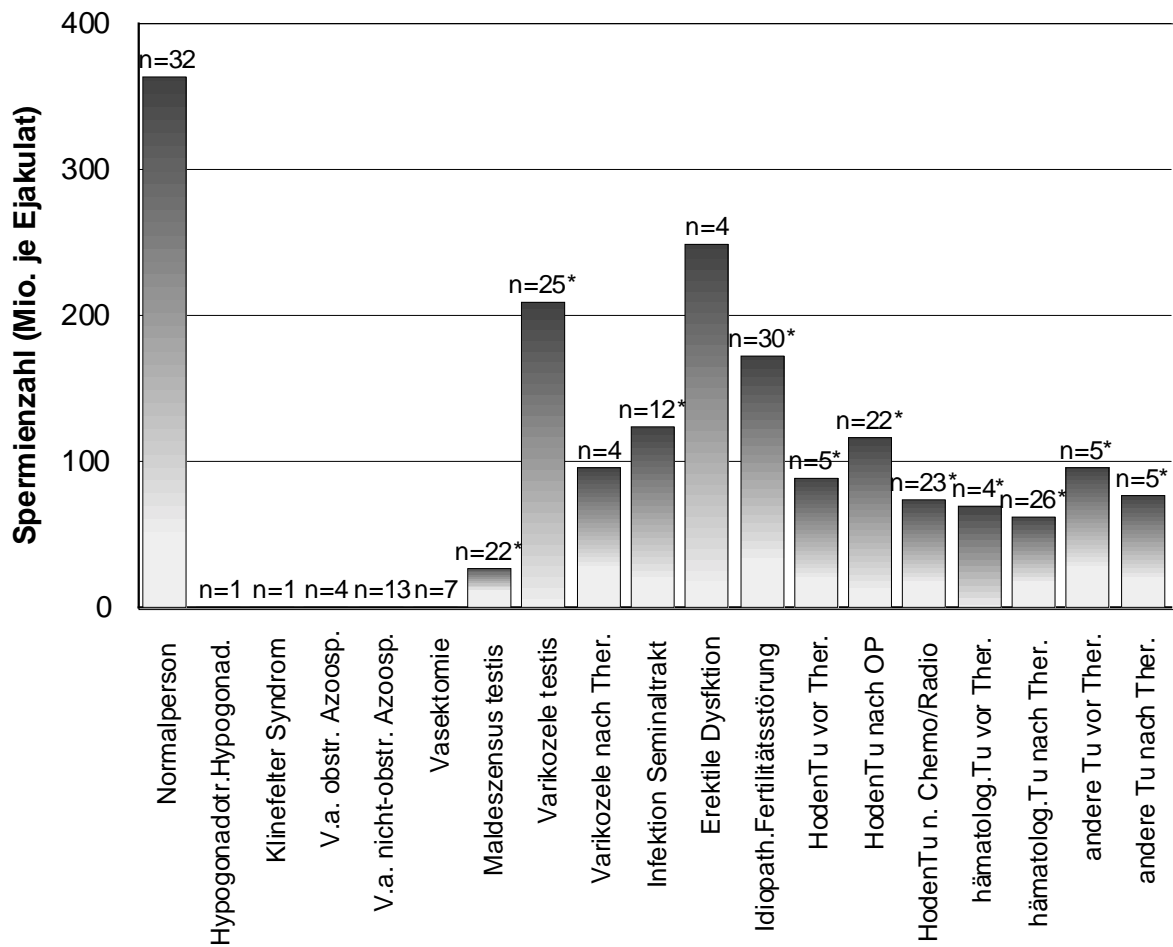


Abbildung 12: Darstellung der Meßwerte der Anzahl der Spermien je Ejakulat bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.2.3 Morphologie

Bei den Untersuchungen zur Morphologie der Spermien wurde zur statistischen Auswertung der Prozentsatz der Spermien herangezogen, der keine Auffälligkeiten nach den Beschreibungen der WHO aufwies. Bei der vergleichenden Betrachtung dieses spermatologischen Parameters wurden einige Patientengruppen bereits per definitionem aus den Untersuchungen ausgeschlossen. So läßt sich bei all den Gruppen keine Betrachtung morphologischer Kriterien anstellen, bei denen eine Azoospermie zum Krankheitsbild gehört. Bei den durchgeführten Gruppeneinteilungen trifft dies auf die Patienten mit Verdacht auf obstruktive und nichtobstruktive Azoospermie, bei den Patienten nach Vasektomie und den Personen, die am Klinefelter Syndrom leiden zu.

Bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, mit hämatologischen Tumoren vor Therapiebeginn sowie den Patienten mit Tumoren, die sich nicht in den Gonaden bzw. dem hämatologischen System befinden, war die Zahl der untersuchten Proben zu gering, um eine sinnvolle Auswertung zu ermöglichen.

Bei den Normalpersonen betrug der Mittelwert des Anteil der Spermien, die morphologisch keine Auffälligkeiten aufwiesen $38,3 \pm 3,5\%$. Im Vergleich dazu war der Mittelwert der Patienten mit Maleszensus testis rund ein Drittel geringer ($29,7 \pm 3,8\%$). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant auf dem Niveau $\alpha=0,05$. Die Patienten, die an einer Varikozele testis litten, hatten ebenso rund 30% geringere Werte ($30,8 \pm 3,3\%$), aber auch in dieser Gruppe war der Unterschied nicht signifikant. Der Mittelwert der Patienten, die sich bereits einer Varikozelentherapie unterzogen hatten, betrug $23,2 \pm 5,0\%$. Auch dieser Wert unterschied sich nicht signifikant von der Gruppe der Normalpersonen.

In der Gruppe der Patienten, bei denen eine Infektion des Seminaltraktes nachgewiesen worden war, betrug der Mittelwert des Anteils der morphologisch normalen Spermien $27,8 \pm 5,7\%$. Die Reduktion im Vergleich zu den Normalpersonen war signifikant ($p=0,035$). Dagegen war zwar auch der Anteil der morphologisch unauffälligen Spermien in der Gruppe der Patienten mit erektiler Dysfunktion reduziert ($31,0 \pm 7,7\%$), aber dieser Unterschied konnte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ nicht als signifikant betrachtet werden. Bei den Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung konnte bei einem Anteil von $26,7 \pm 2,4\%$ morphologisch normalgeformten Spermien eine signifikante Reduktion im Vergleich zu den Normalpersonen festgestellt werden ($p=0,007$). Die Patienten mit Hodentumoren vor Beginn jeglicher Therapie hatten einen Anteil von $24,3 \pm 1,9\%$ morphologisch unauffälliger Spermien, was einen signifikanten Unterschied zur Normalpersonengruppe bedeutet ($p=0,002$). Bei den Patienten mit Hodentumoren, die sich bereits einer Therapie unterzogen hatten, betrug der

Wert in der Gruppe der Patienten, bei denen nur eine operative Therapie erfolgt war $33,9 \pm 2,9\%$ und bei den Patienten, die bereits eine Radio- und/oder eine Chemotherapie erhalten hatten $32,0 \pm 3,3\%$. Beide Werte sind gegenüber den Normalpersonen reduziert, wobei dieser Unterschied allerdings nicht signifikant ist.

Genauso konnte bei den Patienten, die unter einem hämatologischen Tumor litten und sich bereits einer Therapie unterzogen hatten, eine deutliche Erniedrigung festgestellt werden ($26,2 \pm 4,6\%$). Bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ konnte die statistische Signifikanz dieses Unterschiedes bei $p=0,054$ nicht bestätigt werden.

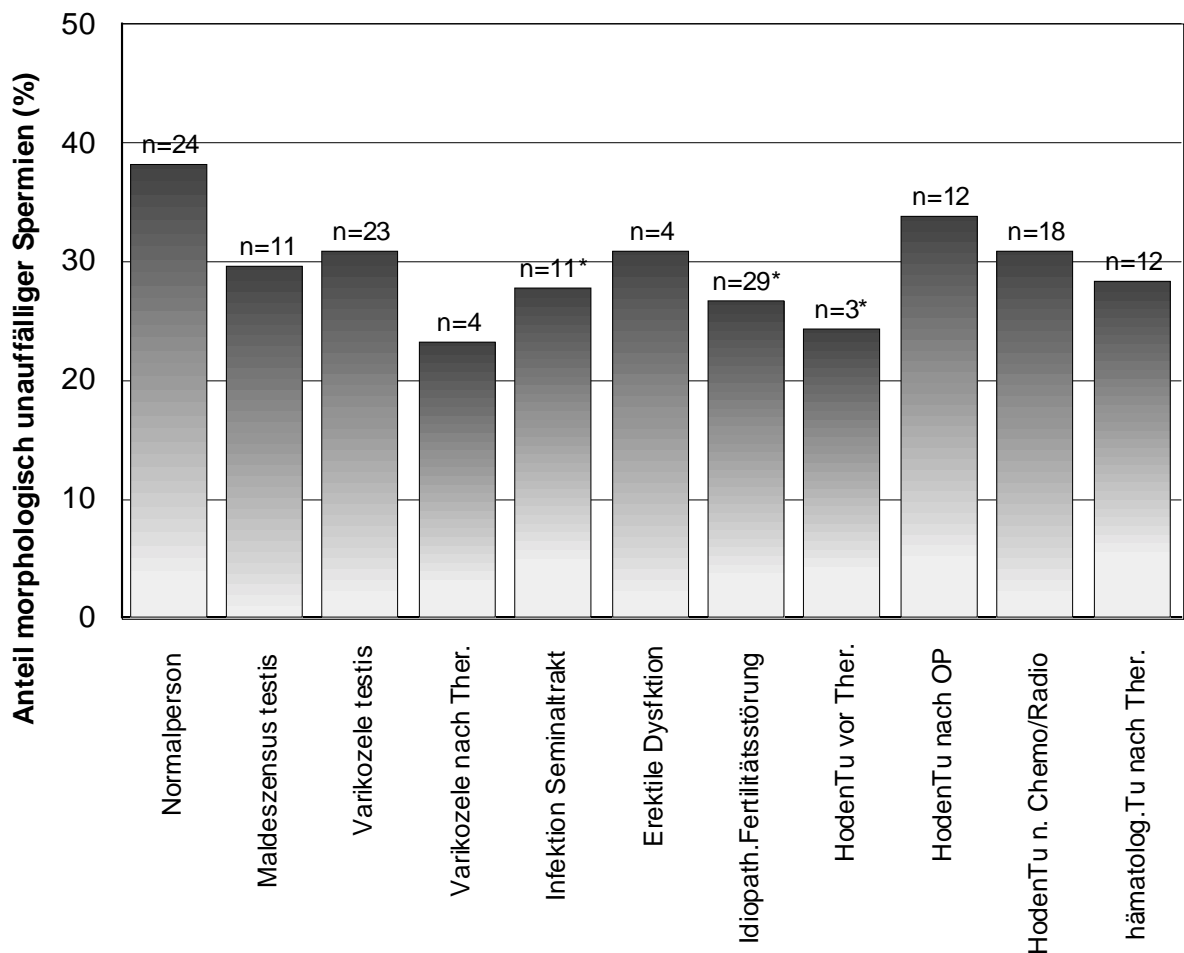


Abbildung 13: Darstellung der Meßwerte Spermienmorphologie bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.2.4 Motilität a

Die Motilität a gibt den Anteil der Spermien mit einer schnellen progressiven Beweglichkeit an. Bei der Gruppe der Normalpersonen betrug der Mittelwert $25,0 \pm 2,0\%$. Da bei den Patienten, die unter hypogonadotropem Hypogonadismus litten ebenso wie bei den Patienten mit Klinefelter Syndrom, Patienten nach Vasektomie und mit Verdacht auf obstruktive sowie nichtobstruktive Azoospermie keine Spermien nachweisbar waren, kann in diesen Gruppen keine Aussage über die Motilität gemacht werden.

Bei den Patienten, die unter einem Maleszensus testis litten, war der Anteil der Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit gegenüber der Normalpersonengruppe deutlich reduziert ($7,6 \pm 1,8\%$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten mit Varikozele konnte bei einem Mittelwert von $16,5 \pm 3,0\%$ kein signifikanter Unterschied zu den Normalpersonen gemessen werden. Allerdings erwies sich der Meßwert der Patienten, die unter einer Varikozele litten, sich aber schon einer Therapie unterzogen hatten mit $14,0 \pm 4,2\%$ als signifikant erniedrigt ($p = 0,035$). Bei den Patienten mit einer Infektion des Seminaltraktes bzw. bei denen, die unter einer erektilen Funktionsstörung litten, unterschieden sich die Mittelwerte ($21,2 \pm 2,7\%$ bzw. $20,3 \pm 8,0\%$) nicht signifikant von denen der Normalpersonen. Im Gegensatz dazu konnte bei den Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung eine statistisch signifikante ($p = 0,009$) Reduktion des Anteiles der Spermien mit einer schnellen progressiven Beweglichkeit nachgewiesen werden ($15,9 \pm 2,2\%$).

Die Patienten, die unter einem Hodentumor litten, jedoch noch keine Therapie erhalten hatten, wiesen eine signifikante Verringerung der Motilität a auf ($10,0 \pm 4,7\%$; $p = 0,025$). Auch bei den Patienten mit Hodentumor, die sich bereits einer operativen Therapie unterzogen hatten, konnte eine signifikante ($p = 0,001$) Verringerung der Motilität a festgestellt werden ($11,6 \pm 2,7\%$). Auffällig ist allerdings, daß die Motilität a der Patienten mit Hodentumoren, die bereits eine Radiochemotherapie erhalten hatten ($17,8 \pm 3,3\%$) nicht signifikant unter den Werten der Normalpersonen lagen.

Entgegengesetzt sah das Ergebnis bei den Patienten aus, die unter hämatologischen Tumoren litten. Hier unterschied sich der Mittelwert des Anteils der Spermien mit schneller progressiver Motilität vor Beginn einer Therapie ($19,8 \pm 7,1\%$) nicht signifikant von dem Wert der Normalpersonen, wohingegen der Wert nach Therapiebeginn signifikant gegenüber der Normalpersonengruppe erniedrigt war ($10,8 \pm 2,9\%$; $p = 0,003$).

Die erniedrigten Werte der übrigen Tumorpatienten vor ($13,0 \pm 6,4\%$) bzw. nach erfolgter Therapie ($7,0 \pm 7,0\%$) unterschieden sich nicht signifikant von der Normalpersonengruppe. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf den geringen Stichprobenumfang zurückzuführen.

Der Sachverhalt ist graphisch in Abbildung 14 veranschaulicht.

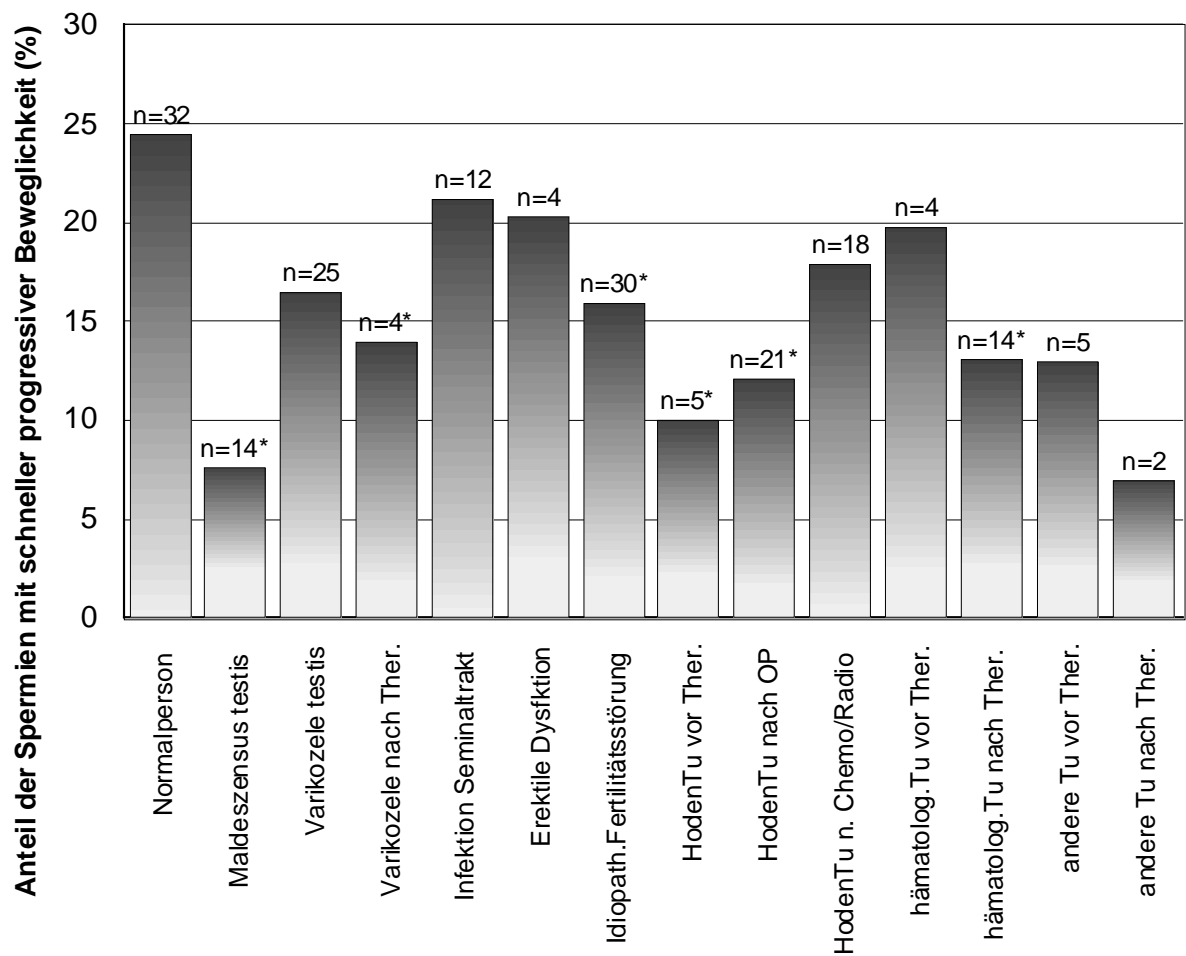


Abbildung 14: Darstellung der Meßwerte der Motilität a bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.2.5 Motilität b

Die Motilität b beschreibt den Anteil der Spermien mit langsamer oder träger progressiver Beweglichkeit. Der in der Gruppe der Normalpersonen ermittelte Wert betrug $31,7 \pm 3,0\%$.

Analog zur Betrachtung der Motilität a konnte die Motilität b bei den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, mit Klinefelter Syndrom, bei den Patienten nach Vasektomie und denen mit Verdacht auf obstruktive sowie nichtobstruktive Azoospermie aufgrund der nicht nachweisbaren Spermien nicht betrachtet werden.

Der durchschnittliche Anteil der Spermien mit langsamer oder träger progressiver Beweglichkeit betrug bei den Patienten mit Maleszensus testis $19,6 \pm 2,5\%$ und unterschied sich damit signifikant von dem Wert der Normalpersonen ($p=0,003$). Bei den Patienten, die an einer Varikozele testis litten, wichen die ermittelten Werte nur gering und nicht signifikant von dem der Normalpersonen ab. Die Varikozelepationen, die sich keiner Therapie unterzogen hatten, wiesen einen Mittelwert von $30,7 \pm 3,0\%$ auf, gegenüber einem Wert von $34,5 \pm 2,8\%$ bei den Varikozelepationen, die sich einer Therapie unterzogen hatten.

Bei den Patienten, die sich aufgrund einer Infektion des Seminaltraktes in der andrologischen Sprechstunde vorgestellt hatten, war der Mittelwert der Motilität b ($31,2 \pm 4,7\%$) genau wie der der Motilität a nicht signifikant von dem der Vergleichspersonengruppe abweichend.

Allerdings wiesen die Patienten mit erektiler Dysfunktion signifikant ($p<0,001$) erniedrigte Werte der Motilität b auf ($14,0 \pm 0,7\%$). Der nur gering erniedrigte Anteil ($30,6 \pm 2,3\%$) der Spermien mit langsamer oder träger progressiver Motilität in der Gruppe der Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung unterschied sich nicht signifikant von dem Wert in der Normalpersonengruppe.

Bei den Patienten mit Hodentumoren betrug der Wert der Motilität b vor Therapiebeginn $28,8 \pm 9,3\%$, nach erfolgter operativer Therapie $26,7 \pm 3,4\%$ und in der Gruppe nach erfolgter Radio- und/oder Chemotherapie $28,0 \pm 4,0\%$. Keiner der drei Werte wich signifikant von dem in der Normalpersonengruppe ermittelten Wert ab.

Auch in der Gruppe der Patienten mit hämatologischen Tumoren unterschieden sich die Werte nicht signifikant von denen der Vergleichsgruppe. Sie lagen vor Therapiebeginn bei $37,0 \pm 11,1\%$, und nach Therapiebeginn bei $30,2 \pm 5,1\%$.

Interessant der Befund, daß die Motilität b bei den Patienten, die an einem soliden nichtgonadalen Tumor litten, dessen Therapie noch nicht begonnen hatte, signifikant ($p<0,001$) verringert war ($15,2 \pm 1,9\%$). Bei den Patienten der entsprechenden Gruppe, bei denen eine onkologische Therapie schon begonnen worden war, lag der Wert von $19,5 \pm 18,5\%$ unter dem der Normalpersonen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

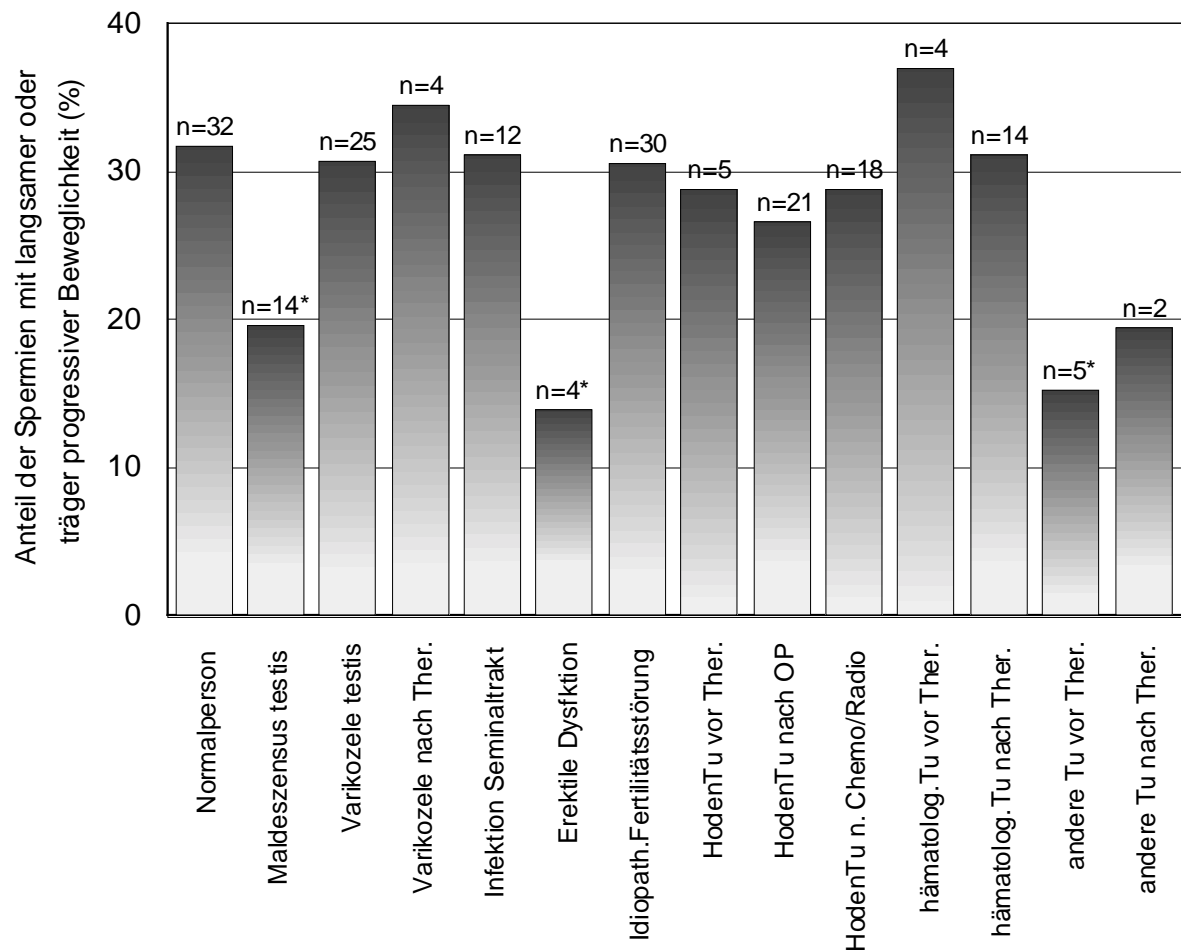


Abbildung 15: Darstellung der Meßwerte der Motilität b bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.2.6 Inhibin B im Seminalplasma

Bei der Untersuchung der Werte von Inhibin B im Seminalplasma fällt eine deutlich größere Streubreite der Meßergebnisse im Vergleich zu Inhibin B im Serum auf. Dies zeigt sich bei der Angabe von Mittelwert \pm Standardfehler der Daten der Normalpersonen deutlich. Hier betrug der Wert von Inhibin B im Seminalplasma $792,2 \pm 101,0$ pg/ml.

In den Gruppen der Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus und Klinefelter Syndrom liegen zu diesem Wert keine Meßergebnisse vor.

Bei den Patienten, bei denen eine Vasektomie erfolgt war, betrug der Mittelwert $9,4 \pm 6,0$ pg/ml. Wendet man für die Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma die gleichen Maßstäbe wie für die Bestimmung von Inhibin B im Serum an, so muß dieser Wert als „nicht nachweisbar“ betrachtet werden, da das Detektionslimit unterschritten wurde. Bei den Patienten, bei denen der Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven Azoospermie bestand, wurde ein Wert von $26,4 \pm 26,4$ pg/ml gemessen, bei den Patienten mit Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie betrug er $6,8 \pm 2,2$ pg/ml. In allen drei genannten Patientengruppen wichen die Werte deutlich und statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) von denen der Normalpersonen ab.

Der Mittelwert von Inhibin B im Seminalplasma der Patienten mit Maleszensus testis ($445,7 \pm 137,2$ pg/ml) lag rund 50% unter dem der Normalpersonen. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,047$). Auch der Mittelwert der Patienten, die unter einer Varikozele testis litten, lag ungefähr in diesem Bereich ($407,1 \pm 99,0$ pg/ml) und unterschied sich signifikant von dem der Normalpersonen ($p = 0,009$). Bei den Varikozelepateinten, die sich bereits einer Therapie unterzogen hatten, war der Mittelwert von Inhibin B im Seminalplasma deutlich vermindert ($52,7 \pm 40,3$ pg/ml), was einen hochsignifikanten Unterschied zu den Normalpersonen darstellt ($p < 0,001$). Auch bei den Patienten mit einer Infektion des Seminaltraktes wurde ein deutlich niedrigerer Mittelwert von Inhibin B im Seminalplasma gemessen ($476,3 \pm 190,6$ pg/ml). Da diese Werte allerdings stark streuten, konnte eine Signifikanz dieses Unterschiedes nicht nachgewiesen werden. Das gleiche gilt auch für die Patienten mit erektiler Dysfunktion, bei denen ein Mittelwert von $658,2 \pm 656,5$ pg/ml bestimmt wurde. Bei den Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung war der Mittelwert erniedrigt ($531,0 \pm 118,4$ pg/ml), eine Signifikanz muß jedoch bei einer gesetzten maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% verneint werden.

In der Gruppe der Patienten mit Hodentumoren vor Therapie wurde ein Mittelwert von $462,5 \pm 440,9$ pg/ml gemessen. Obwohl dieser Wert nur halb so groß ist wie der in der Gruppe der Normalpersonen gemessene Wert von Inhibin B im Seminalplasma, ist dieser Unterschied aufgrund der hohen Streubreite der Meßwerte nicht signifikant. Im Gegensatz dazu war der

Wert in der Gruppe der Patienten mit Hodentumoren nach erfolgter operativer Therapie mit $304,5 \pm 96,2$ pg/ml statistisch signifikant erniedrigt ($p=0,001$). Auch der Wert in der Gruppe der Patienten mit Hodentumoren, die schon eine Radio- und/oder Chemotherapie erhalten hatten ($346,3 \pm 107,5$ pg/ml), erwies sich als signifikant erniedrigt ($p=0,004$).

In der Gruppe der Patienten mit hämatologischen Tumoren war der Wert von Inhibin B im Seminalplasma ohne eine begonnene Therapie $699,6 \pm 260,6$ pg/ml und damit statistisch nicht signifikant von dem der Normalpersonen verschieden. Dafür zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit hämatologischen Tumoren, die schon eine Therapie begonnen hatten, ein deutlich erniedrigter Meßwert von $182,4 \pm 76,5$ pg/ml, dessen Erniedrigung statistisch hoch signifikant war ($p<0,001$).

In der Gruppe der Patienten mit übrigen Tumoren, die keiner der zwei oben genannten Klassen entsprechen, zeigte sich sowohl vor ($409,7 \pm 144,8$ pg/ml) als auch nach begonnener Therapie ($244,7 \pm 202,1$ pg/ml) eine Erniedrigung von Inhibin B im Seminalplasma, die jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

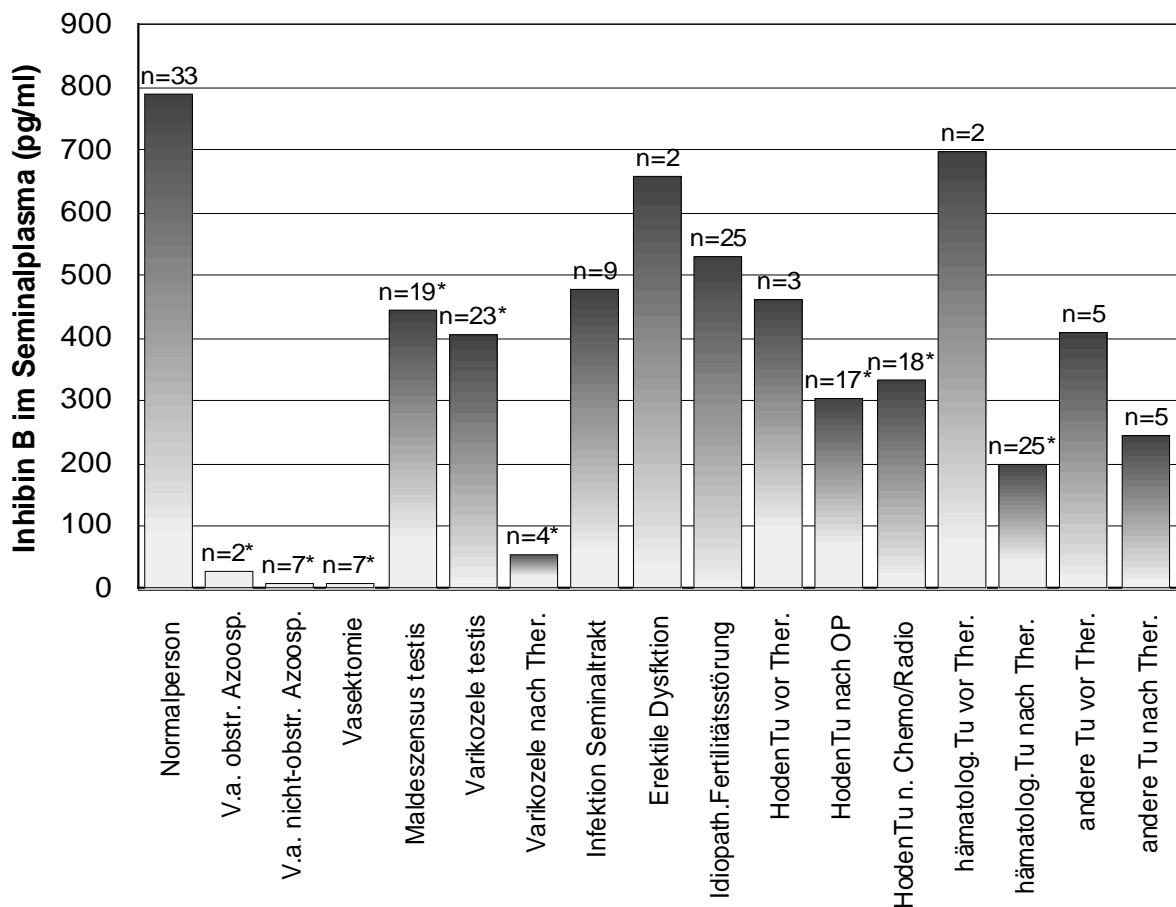


Abbildung 16: Darstellung der Meßwerte von Inhibin B im Seminalplasma bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.3 Hodenvolumen

Bei der Angabe des Hodenvolumens handelt es sich um das arithmetische Mittel des Volumens des rechten und des linken Hodens. Ausgenommen von dieser Regel sind die Patienten mit Maldezensus testis und mit Hodentumoren, bei denen eine getrennte Auswertung nach betroffener und gesunder Seite vorgenommen wurde.

Das Hodenvolumen stellt, wie in Abbildung 17 erkennbar ist, eine relativ homogene Größe dar. Bei den Normalpersonen wurde ein Mittelwert von $13,2 \pm 1,4$ ml ermittelt. Im Vergleich dazu war der bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus ermittelte Wert von $6,3 \pm 2,1$ ml signifikant ($p=0,046$) erniedrigt. Ebenso wiesen auch die Patienten mit Klinefelter Syndrom eine hoch signifikante ($p<0,001$) Erniedrigung des Hodenvolumens auf ($3,0 \pm 0,7$ ml), was einen zum Krankheitsbild gehörenden Befund widerspiegelt. Die Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen hatten, zeigten bezüglich des Hodenvolumens keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Normalpersonen ($20,2 \pm 2,7$ ml). Auch die Patienten, bei denen der Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven Azoospermie bestand, wiesen keinen von der Normalpersonengruppe signifikant abweichenden Mittelwert des Hodenvolumens auf ($11,7 \pm 4,9$ ml). Dahingegen zeigten die Patienten mit Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie mit einem Mittelwert von $7,9 \pm 1,4$ ml eine signifikante Erniedrigung des Hodenvolumens ($p=0,006$).

Bei den Patienten mit Maldezensus testis wurde der Mittelwert des Hodenvolumens der nicht betroffenen Seite mit $14,6 \pm 1,5$ ml bestimmt. Diese geringe Differenz zu den Normalpersonen war nicht signifikant. Dagegen zeigte sich auf der betroffenen Seite ein hochsignifikanter ($p=0,002$) Unterschied des Hodenvolumens ($5,9 \pm 1,5$ ml) im Vergleich zu den Normalpersonen.

Auch die Varikozelepatienten wiesen vor ($15,7 \pm 1,1$ ml) und nach ($15,8 \pm 2,8$ ml) erfolgter Therapie ähnliche Werte wie die Referenzgruppe auf. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Die Personen mit einer Infektion des Seminaltraktes hatten ein durchschnittliches Hodenvolumen von $11,9 \pm 2,1$ ml, welches sich wie das der Personen mit erektiler Dysfunktion ($16,8 \pm 2,2$ ml) nicht signifikant von dem der Normalpersonen unterschied. Zum gleichen Ergebnis kam die Bestimmung bei den Personen mit idiopathischer Fertilitätsstörung. Der Mittelwert betrug $15,8 \pm 1,1$ ml und wich somit nicht signifikant vom Wert der Referenzgruppe ab.

Bei den Patienten mit Hodentumoren vor Therapiebeginn betrug der Mittelwert des nicht betroffenen Hodens $15,6 \pm 5,0$ ml und der des betroffenen Hodens $24,4 \pm 3,9$ ml. Der Befund

der „gesunden Seite“ wich nicht signifikant von dem bei den Normalpersonen gemessenen Wert ab. Allerdings war das Hodenvolumen der „kranken Seite“ signifikant ($p=0,012$) höher als bei den Normalpersonen, was den Begriff „Tumor“ in seiner allgemeingültigen Definition als „Volumenzunahme eines Gewebes“ unterstützt.

Bei den Patienten, die sich bereits einer operativen Therapie des Hodentumors unterzogen hatten, zeigte sich auf der nicht betroffenen Seite, daß das verbliebene Hodengewebe ein signifikant ($p=0,003$) höheres Volumen ($20,4\pm 1,8$ ml) im Vergleich zu den Normalpersonen aufweist. Dies soll im Sinne einer kompensatorischen Hypertrophie interpretiert werden. Auf der operierten Seite betrug das Hodenvolumen 0,0 ml (Ablatio testis).

Der gleiche Befund einer signifikanten ($p=0,009$) Volumenzunahme ($17,9\pm 1,1$ ml) des verbliebenen Hodens konnte auch bei den Patienten mit Hodentumoren festgestellt werden, die sich bereits einer Radio- und/oder Chemotherapie unterzogen hatten. Aufgrund der Ablatio testis der Gegenseite betrug das Hodenvolumen auf der betroffenen Seite 0,0 ml.

Alle übrigen bei Tumorpatienten gemessenen Werte des Hodenvolumens unterschieden sich nicht signifikant von denen der Normalpersonen. Im einzelnen wurde bei den Patienten mit hämatologischen Tumoren vor Therapie ein Mittelwert von $20,8\pm 4,5$ ml, bei den Patienten nach Therapiebeginn $14,2\pm 0,7$ ml festgestellt. Bei den Patienten mit soliden, nichtgonadalen Tumoren betrug der Mittelwert in der Gruppe vor Therapiebeginn $18,7\pm 3,6$ ml und in der Gruppe nach erfolgter Therapie $15,4\pm 2,1$ ml.

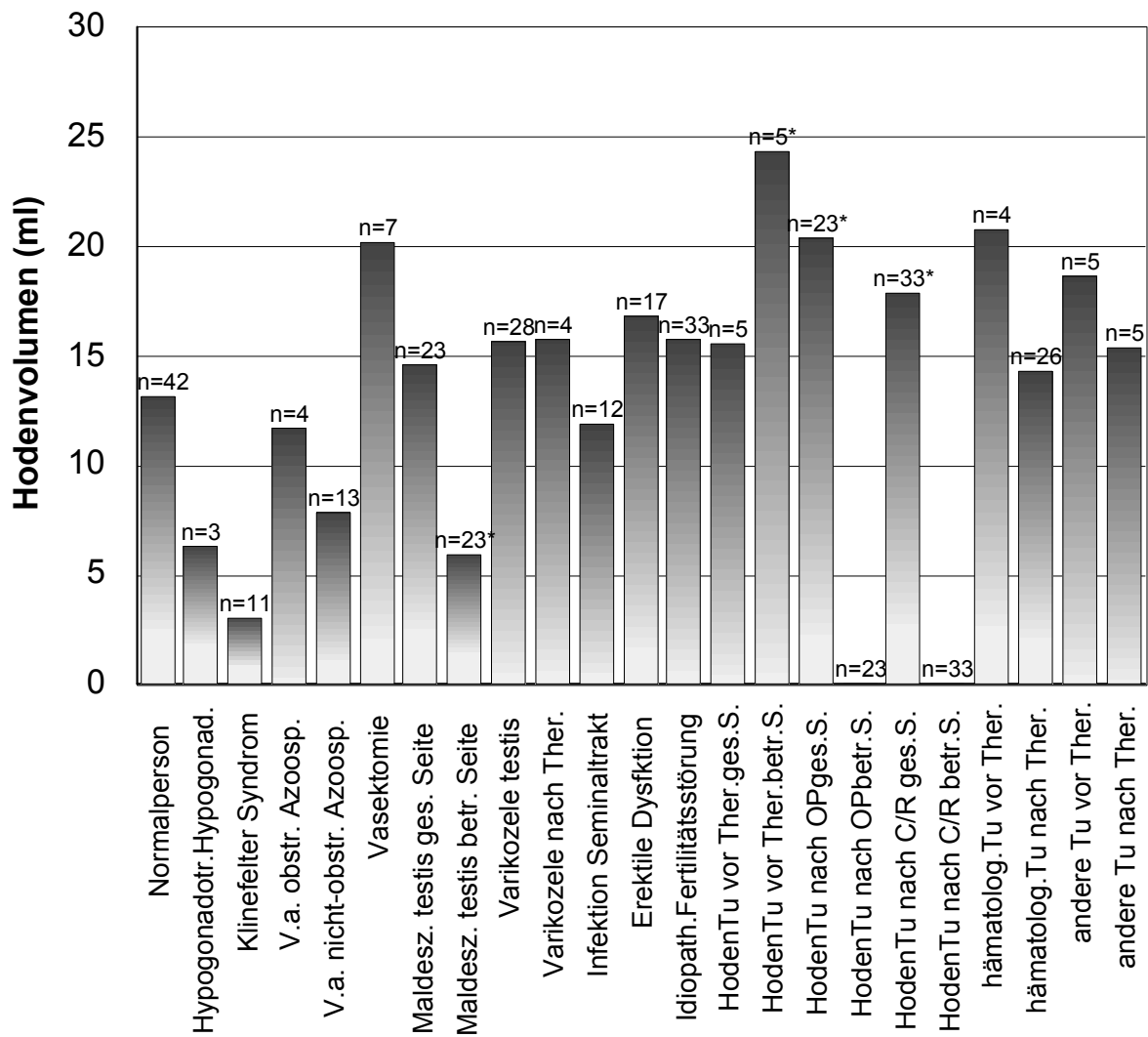


Abbildung 17: Darstellung der Meßwerte des Hodenvolumens bei verschiedenen Patientengruppen

3.1.4 Alter

Das Alter stellt *innerhalb* der Gruppen eine relativ homogene Größe dar, auch wenn es *zwischen* den verschiedenen Gruppen deutliche Schwankungen bei der Betrachtung dieses Parameters gibt. In der Normalpersonengruppe betrug der Mittelwert $26,9 \pm 1,3$ Jahre. Dieser relativ niedrige Wert erklärt sich aus der Rekrutierung der Personen, die sich aus Spendern und damit aus Personen zusammensetzt, die größtenteils Studenten sind. Die Patienten, die unter hypogonadotropem Hypogonadismus leiden, hatten ein Durchschnittsalter von $38,7 \pm 9,6$ Jahren, was signifikant über dem der Vergleichsgruppe lag ($p=0,024$). Auch die Patienten mit Klinefelter Syndrom waren mit einem Durchschnittsalter von $34,1 \pm 2,7$ Jahren signifikant ($p=0,011$) älter als die Vergleichsgruppe. Das gleiche trifft für die Patienten zu, die ihre Familienplanung bereits abgeschlossen hatten, und daher eine Vasektomie hatten durchführen lassen. Bei ihnen betrug das Durchschnittsalter $35,7 \pm 1,4$ Jahre und lag signifikant über dem Normalpersonenwert ($p=0,005$). Bei den Patienten mit Verdacht auf obstruktive Azoospermie lag das durchschnittliche Alter bei $31,5 \pm 2,3$ Jahren, ein signifikanter Unterschied bestand nicht. Der bei den Patienten mit Verdacht auf nichtobstruktive Azoospermie gemessene Wert von $31,5 \pm 1,5$ Jahren entspricht exakt dem der vorigen Gruppe, durch die geringere Schwankungsbreite und die höheren Fallzahlen ist dieser Unterschied allerdings signifikant ($p=0,05$). Die Patienten mit Maleszensus testis waren im Durchschnitt $31,2 \pm 1,3$ Jahre alt, was signifikant über dem Mittelwert der Normalpersonen lag ($p=0,027$). Das Alter der Varikozelepateinten unterschied sich dagegen nicht signifikant von dem der Normalpersonen. Es betrug in der Gruppe der Patienten die sich bisher keiner Therapie unterzogen hatten $28,3 \pm 1,3$ Jahre, und in der Gruppe derjenigen, die eine Therapie ihrer Varikozele hatten vornehmen lassen $29,0 \pm 3,2$ Jahre. Die Patienten, die sich wegen einer Infektion des Seminaltraktes vorstellten, waren mit $32,8 \pm 2,0$ Jahren signifikant älter als die Normalpersonen ($p=0,022$). Die größte Abweichung war bei den Patienten festzustellen, die sich wegen einer erektilen Dysfunktion vorstellten. Dies verwundert allerdings nicht, da diese Erkrankung typischerweise bei jüngeren Patienten seltener diagnostiziert wird.^[76] Sie waren durchschnittlich $48,5 \pm 2,6$ Jahre alt ($p<0,001$). Auch die Patienten mit idiopathischer Funktionsstörung zeigten mit $33,3 \pm 1,0$ Jahren ein signifikant ($p=0,001$) höheres Durchschnittsalter als die Normalpersonengruppe.

Die Tumorpateinten, die sich in der andrologischen Sprechstunde vorstellten, hatten alle ein Durchschnittsalter, das sich nicht signifikant von dem der Normalpersonen unterschied. Bei den Patienten mit Hodentumoren vor Therapiebeginn betrug es $26,2 \pm 3,3$ Jahre, bei denen

nach erfolgter operativer Therapie $28,7 \pm 1,2$ Jahre und bei denen, die aufgrund ihres Hodentumors eine Radiotherapie und/oder eine Chemotherapie erhalten hatten $29,3 \pm 1,0$ Jahre.

Die Patienten mit hämatologischen Tumoren, die sich noch vor Therapiebeginn vorstellten, waren durchschnittlich $24,5 \pm 2,7$ Jahre alt, diejenigen, die bei Befunderhebung bereits eine Radiatio oder Chemotherapie erhalten hatten, durchschnittlich $27,2 \pm 1,2$ Jahre.

Die Patienten mit Tumoren, die sich in keine der beiden oben genannten Gruppen einordnen ließen, wiesen in der Gruppe vor Therapiebeginn ein Durchschnittsalter von $26,6 \pm 3,1$ Jahren auf und in der Gruppe nach Therapiebeginn $27,6 \pm 1,8$ Jahre.

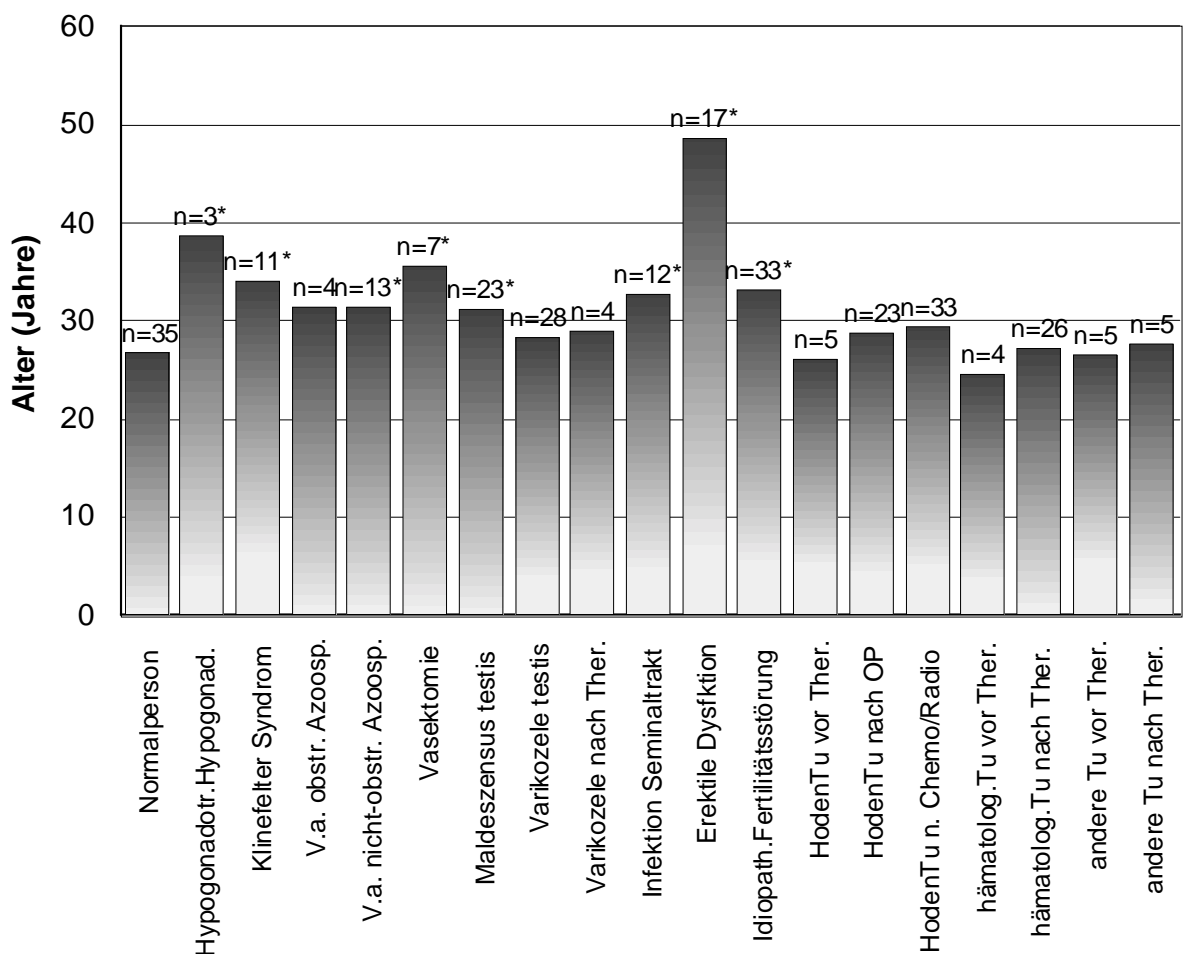


Abbildung 18: Darstellung des Durchschnittsalters der verschiedenen Patientengruppen

Eine Zusammenfassung aller spermatologischen und serologischen Meßwerte aufgegliedert nach verschiedenen Patientengruppen findet sich in Abbildung 19 auf der folgenden Seite. Dabei ist das Signifikanzniveau (p) angegeben, inwieweit sich die jeweiligen Werte vom Mittelwert der Normalpersonengruppe unterscheiden.

Klassifizierung	FSH	LH	Inhibin B im Serum	Testosteron	Spermienkonzentration	Spermienzahl	Morphologie	Motilität a	Motilität b	Inhibin B im Seminalplasma	Hodenvolumen	Alter
Normalpersonen	3,37±0,33	3,36±0,26	229,1±13,7	18,56±1,32	127,9±16,4	363,9±48,9	38,3±3,5	25,0±2,0	31,7±3,0	792,2±101,0	13,2±1,4	26,9±1,3
hypogonadotroper Hypogonadismus	0,83±0,49 p=0,02	0,90±0,40 p=0,003	82,2±2,8 p=0,015	7,58±2,70 p=0,012	0	0	n.mgl.	n.mgl.	n.mgl.	k.D.	6,3±2,1 p=0,046	38,7±9,6 p=0,024
Klinefelter Syndrom	23,00±4,00 p=0,001	10,70±2,03 p=0,003	10,9±4,7 p<0,001	15,04±4,00	0	0	n.mgl.	n.mgl.	n.mgl.	k.D.	3,0±0,7 p<0,001	34,1±2,7 p=0,011
Vasektomie	3,05±0,48	3,39±0,68	216,5±42,8	18,11±3,33	0	0	n.mgl.	n.mgl.	n.mgl.	9,4±6,0 p<0,001	20,2±2,7	35,7±1,4 p=0,005
Verdacht auf obstruktive Azoospermie	3,53±0,48	5,38±1,00 p=0,018	119,2±2,6 p=0,025	29,86±2,77 p=0,004	0	0	n.mgl.	n.mgl.	n.mgl.	26,4±26,4 p<0,001	11,7±4,9	31,5±2,3
Verdacht auf nicht-obstruktive Azoospermie	25,02±2,81 p<0,001	11,30±2,22 p=0,004	18,0±6,9 p<0,001	14,26±1,23 p=0,047	0	0	n.mgl.	n.mgl.	n.mgl.	6,8±2,2 p<0,001	7,9±1,4 p=0,006	31,5±1,5 p=0,05
Maldeszensus testis	18,41±4,20 p=0,002	7,49±1,75 p=0,031	91,8±18,8 p<0,001	16,52±1,89	7,9±3,1 p<0,001	27,2±10,9 p=0,001	29,7±3,8	7,6±1,8 p<0,001	19,6±2,5 p=0,003	445,7±137,2 p=0,047	g.S. 14,6±1,5 k.S. 5,9±1,5 p=0,002	31,2±1,3 p=0,027
Varikozele testis	4,46±0,45	3,69±0,38	174,8±21,1 p=0,028	16,97±1,27	60,3±13,1 p=0,003	209,8±48,0 p=0,031	30,8±3,3	16,5±3,0	30,7±3,0	407,1±99,0 p=0,009	15,7±1,1	28,3±1,3
Varikozele testis nach Therapie	7,83±2,23	4,58±0,98	189,4±36,8	17,41±3,67	21,3±5,2 p<0,001	95,9±19,1	23,2±5,0	14,0±4,2 p=0,035	34,5±2,8	52,7±40,3 p<0,001	15,8±2,8	29,0±3,2
Infektion des Seminaltraktes	5,96±1,25	6,70±1,05 p=0,001	214,9±43,5	23,46±4,88	40,2±6,9 p<0,001	124,2±27,9 p<0,001	27,8±5,7	21,2±2,7	31,2±4,7	476,3±190,6	11,9±2,1	32,8±2,0 p=0,022
Erektile Dysfunktion	6,49±1,11 p=0,015	4,44±0,68	196,3±29,0	16,59±1,64	44,0±18,8	249,0±128,3	31,0±7,7	20,3±8,0	14,0±0,7 p<0,001	658,2±656,5	16,8±2,2	48,5±2,6 p<0,001
Idiopathische Fertilitätsstörung	5,85±0,54 p<0,001	3,67±0,30	198,3±23,8	17,12±1,07	50,0±8,3 p<0,001	172,8±34,2 p=0,002	26,7±2,4 p=0,007	15,9±2,2 p=0,009	30,6±2,3	531,0±118,4	15,8±1,1	33,3±1,0 p=0,001
Hodentumoren vor Therapiebeginn	8,00±1,84	4,56±0,96	112,3±37,8 p=0,004	17,08±2,38	20,1±5,7 p<0,001	89,4±44,4 p=0,037	24,3±1,9 p=0,002	10,0±4,7 p=0,025	28,8±9,3	462,5±440,9	g.S. 15,6±5,0 k.S. 24,4±3,9 p=0,012	26,2±3,3
Hodentumoren nach OP	11,92±2,14 p=0,001	5,92±0,83 p=0,008	128,5±16,9 p<0,001	18,28±1,55	35,9±7,4 p<0,001	116,8±41,4 p=0,001	33,9±2,9	11,6±2,7 p=0,001	26,7±3,4	304,5±96,2 p=0,001	g.S. 20,4±1,8 k.S. 0,0 p=0,003	28,7±1,2
Hodentumor nach OP und Chemo- und oder Radiotherapie	15,41±2,23 p<0,001	9,99±1,41 p<0,001	76,5±11,6 p<0,001	17,35±1,62	27,3±6,3 p<0,001	73,9±18,6 p<0,001	32,0±3,3	17,8±3,3	28,0±4,0	346,3±107,5 p=0,004	g.S. 17,9±1,1 k.S. 0,0 p=0,009	29,3±1,0
hämatoalogische Tumoren vor Therapiebeginn	2,34±0,82	2,61±0,57	179,4±10,3	11,67±2,08	39,9±10,9	69,2±36,8 p=0,044	k.D.	19,8±7,1	37,0±11,1	699,6±260,6	20,8±4,5	24,5±2,7
hämatoalogische Tumoren nach Therapiebeginn	12,77±1,86 p<0,001	6,08±0,58 p<0,001	71,9±21,4 p<0,001	17,99±1,19	15,4±8,2	62,5±27,2 p<0,001	26,2±4,6	10,8±2,9 p=0,003	30,2±5,1	182,4±76,5 p<0,001	14,2±0,7	27,2±1,2
andere Tumoren vor Therapiebeginn	3,30±1,00	2,27±0,93	143,1±19,0	12,82±2,91	28,7±21,2 p=0,026	96,1±69,4 p=0,043	k.D.	13,0±6,4	15,2±1,9 p<0,001	409,7±144,8	18,7±3,6	26,6±3,1
andere Tumoren nach Therapiebeginn	17,5±5,10 p=0,05	8,68±1,55 p=0,025	57,5±48,4 p<0,001	21,15±2,28	31,0±30,7 p=0,032	77,5±76,8 p=0,032	k.D.	7,0±7,0	19,5±18,5	244,7±202,1	15,4±2,1	27,6±1,8

Abbildung 19: Meßwerte aller Patientengruppen; bei signifikanten Abweichungen vom Mittelwert der Normalpersonen ist das Signifikanzniveau (p) angegeben;
(g.S. gesunde Seite; k.S. kranke Seite)

3.2 Untersuchung des Zusammenhangs von spermatologischen und hormonellen Variablen

Durch eine Korrelation wird geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Meßgrößen besteht. Insbesondere bei der Fragestellung dieser Arbeit, ob Inhibin B im Serum einen wertvollen Marker der Spermatogenese darstellt, ist die Frage interessant, ob Inhibin B im Serum eine Aussage über spermatologische Variablen treffen kann. Dabei kann die Korrelationsanalyse zwar die Richtung und Stärke eines solchen Zusammenhanges beschreiben, einen kausalen Zusammenhang kann sie jedoch nicht beweisen. Daher ergibt sie nur Sinn, wenn über den kausalen Zusammenhang Vermutungen bestehen.

Korrelationen, die auf dem Niveau $\alpha=0,05$ signifikant waren, werden als „signifikant“ bezeichnet. Analog gilt eine Korrelation, die mit $\alpha=0,001$ signifikant war als „hoch signifikant“.

Da die Meßwerte eine Intervallskalierung aufweisen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

3.2.1 Betrachtung von FSH

Bisher gilt FSH als der klassische Marker der Spermatogenese.^[10;12] Daher soll an dieser Stelle mit der Betrachtung der Zusammenhänge von FSH im Serum mit anderen Variablen begonnen werden.

Es zeigt sich eine hochsignifikante negative Korrelation von FSH und Spermienkonzentration ($r=-0,323$; $p<0,001$). Daneben zeigte sich auch bei der Betrachtung der Gesamtzahl der Spermien je Ejakulat eine hochsignifikante negative Korrelation mit FSH ($r=-0,313$; $p<0,001$). Zum Alter der Patienten bestand keine signifikante Korrelation. Bei der Betrachtung des Zusammenhanges von Hodenvolumen und FSH-Konzentration konnte eine hoch signifikant negative Korrelation gefunden werden ($r=-0,34$; $p<0,001$). Zur Spermienmorphologie bestand keine durch Korrelation nachweisbare Beziehung. Dagegen konnte eine hochsignifikante negative Korrelation zur Motilität a nachgewiesen werden ($r=-0,205$; $p=0,005$). Auch zur Motilität b bestand eine hochsignifikante negative Korrelation ($r=-0,209$; $p=0,005$). Ein Zusammenhang mit der Testosteronkonzentration im Serum konnte nicht gefunden werden.

Die Korrelation von FSH und Inhibin B im Serum betrug $r=-0,518$ und war hoch signifikant.

3.2.2 Betrachtung von Inhibin B im Serum

Inhibin B im Serum zeigte genau wie FSH eine hochsignifikante Korrelation mit der Spermienkonzentration ($r=0,394$; $p<0,001$). Die positive Richtung der Korrelation findet ihre logische Erklärung in der Tatsache, daß Inhibin B ein Produkt des Hodens darstellt und deshalb bei „funktionierender Spermatogenese“ auch vermehrt produziert wird. Vergleichend zum FSH ist festzustellen, daß der (absolute) Betrag der Korrelation Inhibin B im Serum – Spermienkonzentration den der Korrelation FSH – Spermienkonzentration übersteigt ($r=0,394$ ($n=209$) versus $r=-0,323$ ($n=232$)), d.h. ein engerer Zusammenhang nachweisbar ist.

Ähnlich verhält es sich mit dem Zusammenhang Inhibin B im Serum – Spermienzahl, also der Korrelation mit der Anzahl der Spermien je Ejakulat. Hier wurde ein Wert von $r=0,394$ $p<0,001$ berechnet gegenüber $r=-0,313$ mit FSH. Somit kann für die Konzentration bzw. die Anzahl der Spermien je Ejakulat ein besserer Zusammenhang mit den Inhibin B-Werten im Serum nachgewiesen werden als für FSH.

Bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnte auch gegenüber Inhibin B im Serum kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Dagegen konnte eine signifikante Beziehung zum Anteil morphologisch unauffälliger Spermien festgestellt werden ($r=0,194$; $p=0,029$). Es konnte jedoch keine signifikante Beziehung zur Motilität a, die den Anteil der Spermien mit schneller, progressiver Beweglichkeit angibt, nachgewiesen werden. Doch wurde eine hochsignifikante Beziehung zur Motilität b gefunden ($r=0,237$; $p=0,002$).

Daneben bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Inhibin B im Serum und den Hodenvolumina der Patienten ($r=0,33$; $p<0,001$).

Zum gemessenen Testosteronwert bestehen genau wie beim FSH keine signifikanten Beziehungen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Inhibin einen stärkeren Zusammenhang im Vergleich zum FSH-Wert bezüglich der Spermienkonzentration und Spermienzahl, der Spermienmorphologie und der Motilität b zeigt. FSH zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit der Motilität a, den Inhibin B im Serum nicht aufweist.

Die Korrelation zwischen Inhibin B im Serum und FSH war negativ und hoch signifikant ($r=-0,52$; $p<0,001$).

3.2.3 Betrachtung von Inhibin B im Seminalplasma

Bei der Betrachtung des Inhibin B im Seminalplasma fällt ein hochsignifikanter Zusammenhang mit den Inhibin B Werten im Serum auf ($r=0,328$; $p<0,001$). Daneben ist auch die Korrelation mit dem Serum-FSH hoch signifikant ($r=-0,317$; $p<0,001$). Bei der vergleichenden Betrachtung des Zusammenhanges zwischen der Spermienkonzentration und Inhibin B im Seminalplasma ergibt sich, daß der Korrelationskoeffizient ($r=0,416$; $p<0,001$) größer ist als der zwischen Spermienkonzentration und Inhibin B im Serum ($r=0,394$) und als der zwischen Spermienkonzentration und FSH ($r=-0,323$). Das heißt der Zusammenhang zwischen Spermienkonzentration und Inhibin B im Seminalplasma ist höher als der mit den anderen getesteten Parametern.

Daneben zeigt Inhibin B im Seminalplasma nur noch signifikante Korrelationen mit der Sperminzahl je Ejakulat ($r=0,384$; $p<0,001$), dem Anteil morphologisch unauffälliger Spermien ($r=0,222$; $p=0,01$) und der Motilität a ($r=0,178$; $p=0,02$).

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß Inhibin B im Seminalplasma einen positiven Zusammenhang mit Spermienzahl, Spermienkonzentration, Spermienmorphologie sowie Spermienmotilität a zeigt, also auch eine Aussage über wichtige spermatologische Parameter zu vermitteln vermag, auch wenn diese Aussage keinen Beweis einer Kausalbeziehung darstellt.

3.3 Betrachtungen zur intraindividuellen Variation von Inhibin B im Zeitverlauf

Um die intraindividuelle Variabilität des Inhibin B zu beobachten, wurden bei 23 Personen die Ergebnisse von 2 Messungen verglichen. Dabei lagen beide Messungen durchschnittlich 3,7 Monate auseinander. Es wurden nur solche Patienten in die Gruppe eingeschlossen, die keiner der Tumorpatientenkollektive zuzuordnen sind. Dieses Vorgehen findet seine Begründung in der möglichen negativen Beeinflussung der intendierten Untersuchung zur intraindividuellen Variation, die dabei nicht von bekannten äußeren Faktoren beeinflusst werden soll. Die graphische Aufbereitung des Ergebnisses wird in Abb. 20 dargestellt.

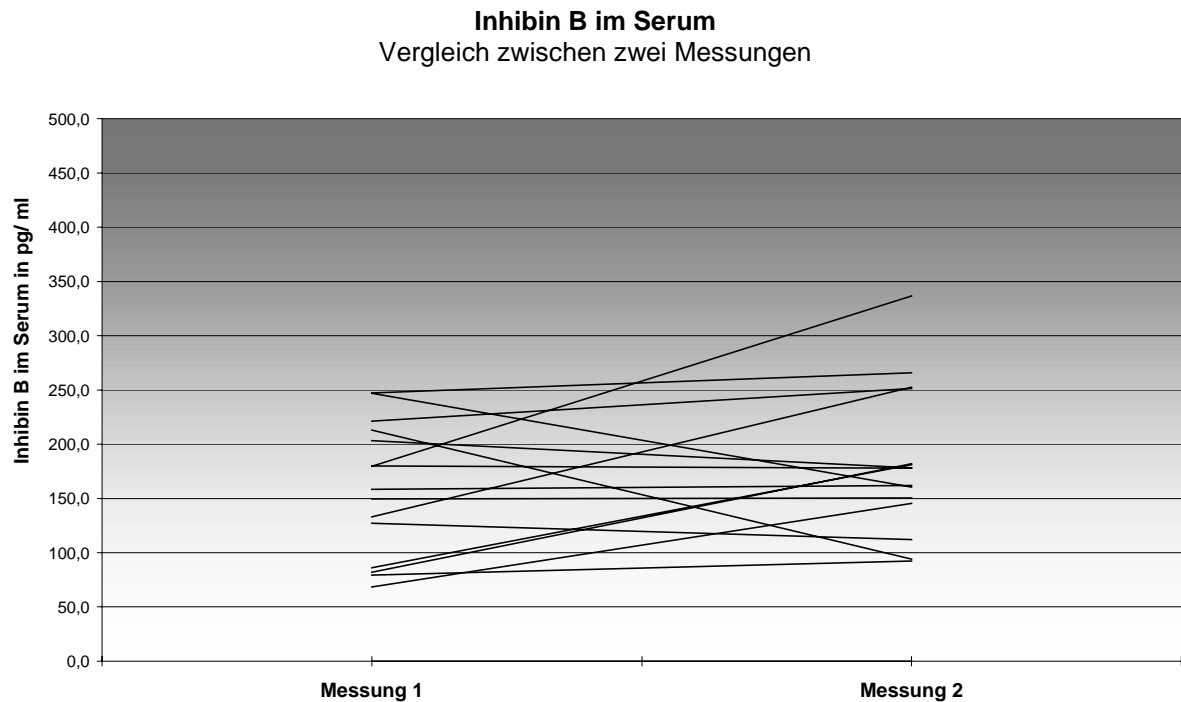


Abbildung 20: Inhibin B im Serum – Unterschiede bei wiederholter Bestimmung

Es zeigt sich, daß zwischen den zwei Bestimmungen bei den meisten Personen eine relativ gute Übereinstimmung besteht. Allerdings sind auch einige Wertepaare dargestellt, die diagonal ansteigend oder abfallend verlaufen – entsprechend einem größeren Unterschied beider Meßwerte. Die durchschnittliche Differenz zwischen beiden Messungen beträgt $53,9 \pm 13,1$ pg/ml. Die minimale Differenz lag bei 0 pg/ml, das Maximum bei 157,1 pg/ml. Bei 56% der Untersuchten ist die Differenz kleiner oder gleich 30 pg/ml, bei 81% kleiner oder gleich 100 pg/ml. Die prozentuale Differenz zwischen beiden Messungen betrug durchschnittlich 25% des Maximalwertes beider Messungen.

Bei der gleichen Betrachtung für Inhibin B im Seminalplasma ergibt sich das in Abb.21 dargestellte Bild.

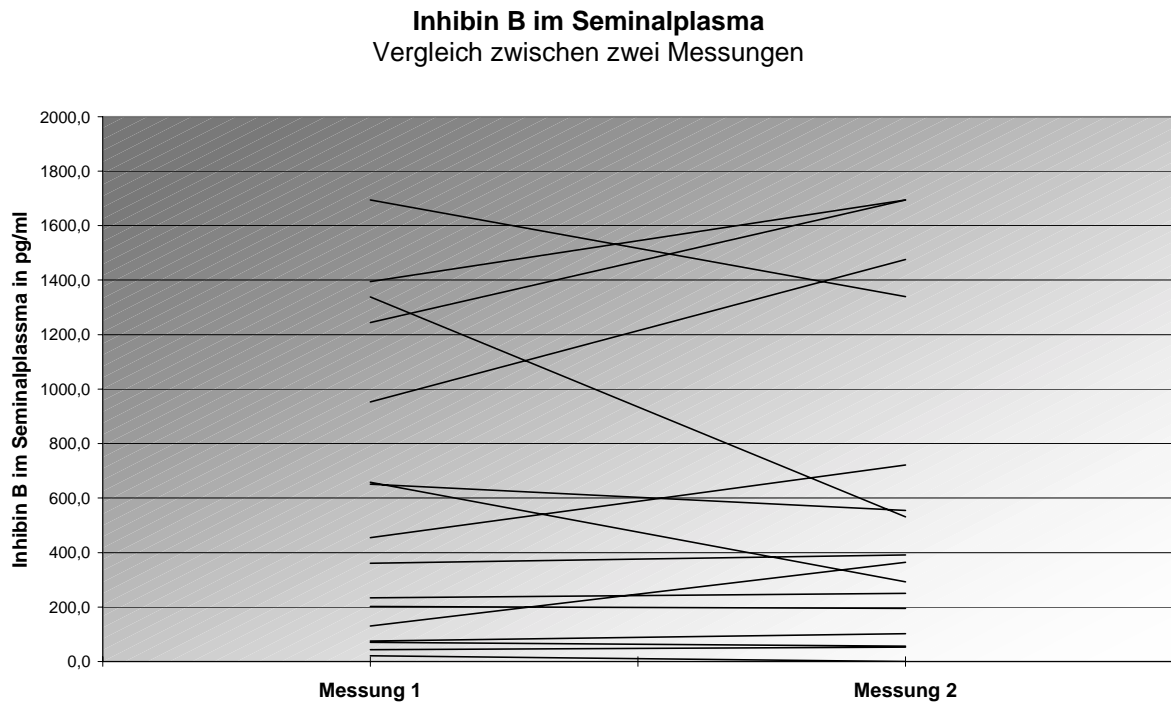


Abbildung 21: Inhibin B im Seminalplasma – Unterschiede bei wiederholter Bestimmung

Aufgrund der deutlich größeren Skalierung der Ordinatenachse wird aus Abbildung 21 deutlich, daß die Werte von Inhibin B im Seminalplasma größeren Schwankungen unterworfen sind als die von Inhibin B im Serum. Um dabei die generell höheren Meßwerte von Inhibin B zu berücksichtigen, wurde die relative Differenz beider Meßwerte in Prozent des Maximalwertes beider Messungen betrachtet. Diese zeigt mit einem Wert von 32%, daß sie größer ist als die bei der Betrachtung von Inhibin B im Serum ermittelte Differenz von 25%. In absoluten Meßwerten bedeutet dies, daß die durchschnittliche Differenz zwischen den Messungen $456,8 \pm 275,8$ pg/ml beträgt, der Median der Differenz bei 165 pg/ml liegt. Das Minimum ist 7,6 pg/ml, das Maximum 808,4 pg/ml. Dabei haben 50% der Werte eine Differenz kleiner 100 pg/ml, bei 69% liegt sie unter 270 pg/ml.

Nachfolgend sollen zwei Meßreihen betrachtet werden, bei denen bei einer Person (Normalpersonengruppe) über einen Zeitraum von 22 Monaten (8/97-6/99) insgesamt 11 Messungen von Inhibin B im Seminalplasma und 10 Messungen von Inhibin B im Serum erfolgt sind. Das Ergebnis ist in den Abbildungen 22 und 23 zu sehen.

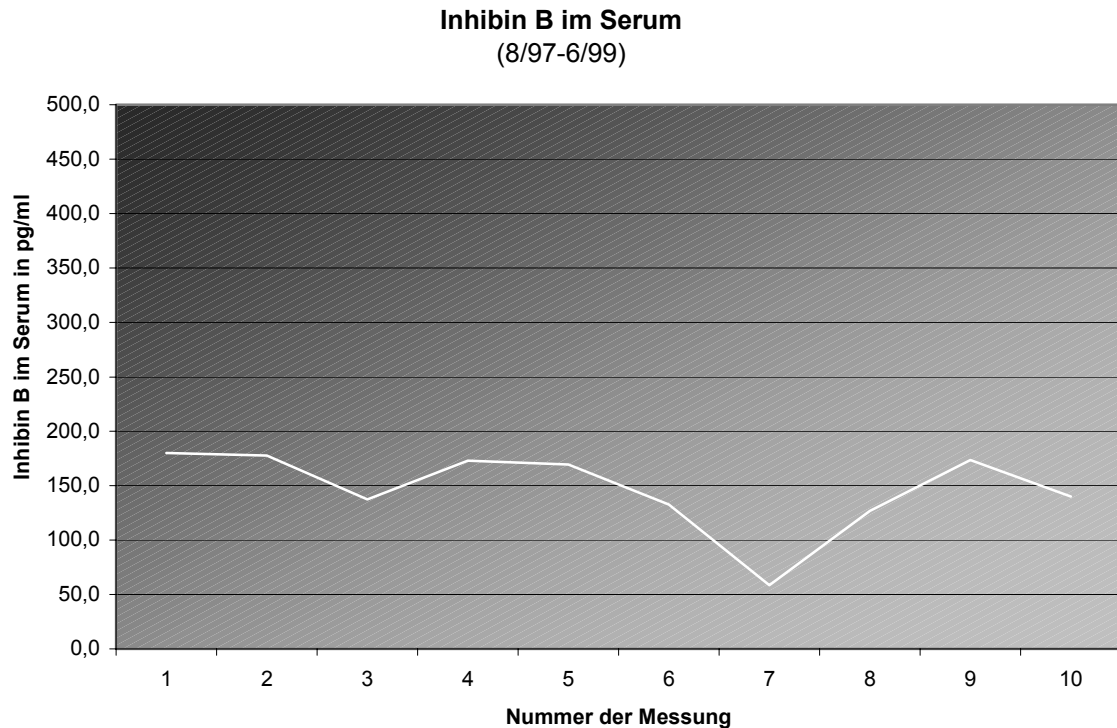


Abbildung 22: Inhibin B im Serum – Daten von zehn Messungen einer gesunden Person in einem Zeitraum von 22 Monaten

Bei der Betrachtung der zeitlichen Abfolge der Meßwerte wird deutlich, daß die Konzentration von Inhibin B im Serum Schwankungen unterliegt. Der Mittelwert der 10 Messungen lag bei 147,0 pg/ml, der kleinste Wert betrug 58,5 pg/ml, der größte 180,0 pg/ml was einer Spannweite von 121,5 pg/ml entspricht.

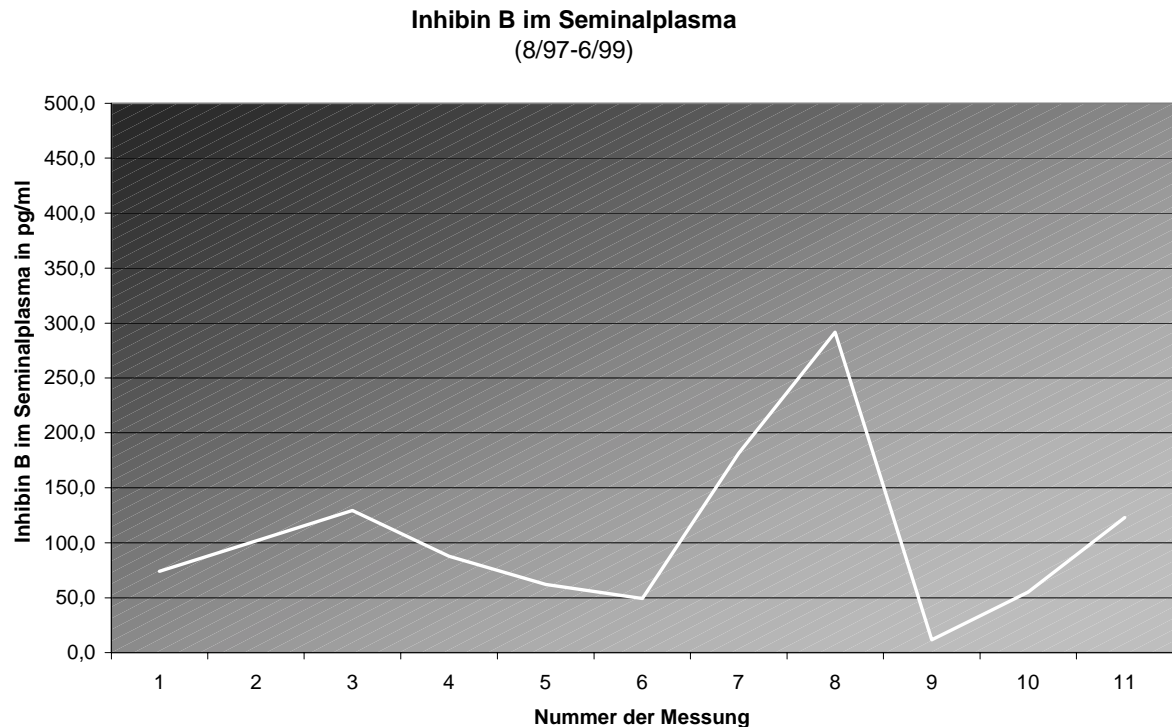


Abbildung 23: Inhibin B im Seminalplasma – Daten von elf Messungen einer gesunden Person in einem Zeitraum von 22 Monaten

Bei der Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma betrug der Mittelwert 106,2 pg/ml. Das Minimum lag bei 11,8 pg/ml und das Maximum bei 291,5 pg/ml. Das entspricht einer Spannweite von 179,7 pg/ml. Das bedeutet, daß die Schwankungen des Inhibin B im Seminalplasma ausgeprägter sind als die des Inhibin B im Serum.

Beim Vergleich des zeitlichen Verlaufs von Inhibin B im Serum und Seminalplasma zeigt sich ein Aspekt, der allein über Angaben von Maximum, Minimum und Spannweite nicht deutlich wird. Es stellt sich eine scheinbare zeitliche Koinzidenz des Abfallens der Inhibin B-Werte im Serum mit dem Ansteigen der Inhibin B-Werte im Seminalplasma und umgekehrt dar.

Es wurde versucht, den scheinbar inversen zeitlichen Verlauf von Inhibin B im Seminalplasma und im Serum als Summenfunktion darzustellen. Bei einem inversen Verlauf wäre bei der Addition der Werte von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma eine Gerade als resultierender Graph zu erwarten. Da jedoch die Schwankung von Inhibin B im Seminalplasma wesentlich deutlicher ausgeprägt ist als die des Inhibin B im Serum, ergibt sich eine in groben Zügen der Kurve des Inhibin B im Seminalplasma folgende Summenkurve. Daher wurde zur Abschätzung, ob eine Summenfunktion einen zeitlich konstanten Verlauf aufweist, der Wert von Inhibin B im Seminalplasma mit 0,3 multipliziert

und zu dem mit 0,7 multiplizierten Wert von Inhibin B im Serum addiert. Das graphische Ergebnis ist in Abb. 24 dargestellt.

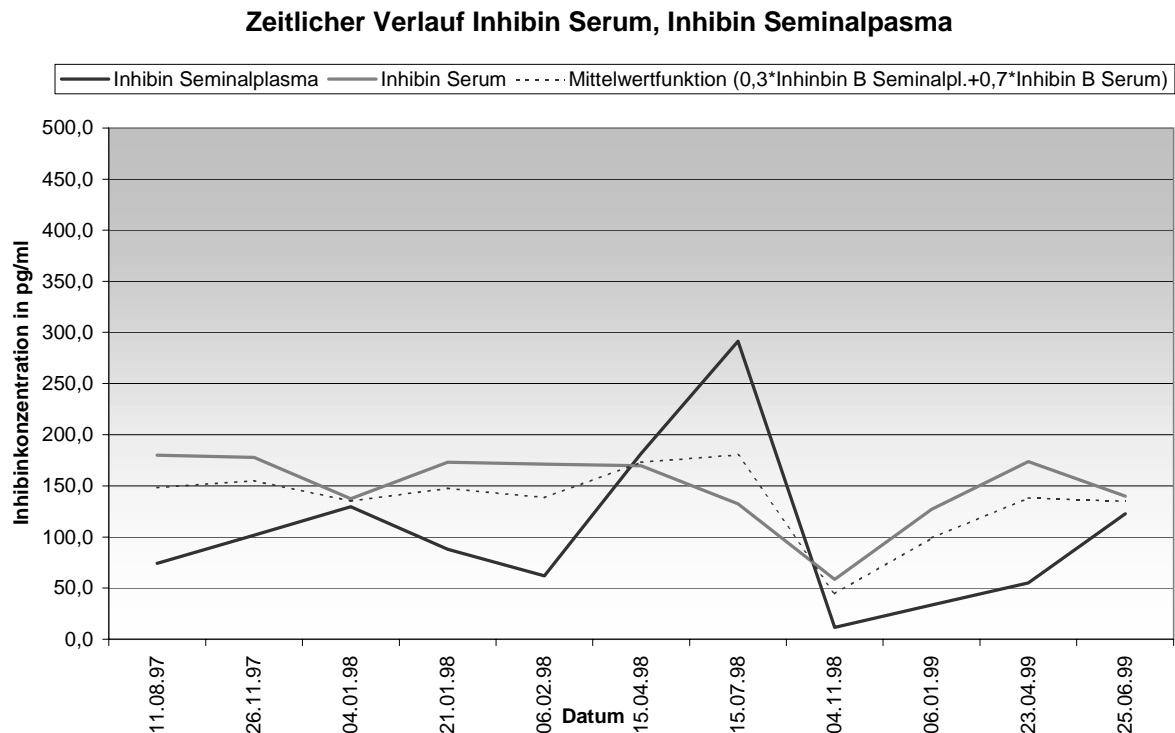


Abbildung 24: Darstellung der Summenfunktion von Serum- und Semialplasma-Meßwerten von Inhibin B im Verlauf von 22 Monaten

Es zeigt sich, daß auch die Summenfunktion deutliche Schwankungen aufweist, die sich auch bei anderen Gewichtungen der Meßwerte von Inhibin B im Serum bzw. Seminalplasma nicht weiter reduzieren lassen. Dies wird auch in der obigen Abbildung deutlich, da nicht zu allen Zeitpunkten ein inverser Verlauf gegeben ist. Beispielhaft sei der Meßpunkt vom 4.11.98 anzusehen, wo beide Meßwerte deutlich abfallen. Die Hypothese, daß ein zeitlich inverser Verlauf vorliegt, muß daher abgelehnt werden. Die Interpretation dieses Ergebnisses erfolgt in Kapitel 5.4.

4. BETRACHTUNGEN AUSGEWÄHLTER PATIENTENGRUPPEN

Nachdem im vorangehenden Kapitel die Ergebnisse der hormonellen und spermatologischen Untersuchungen eingeteilt nach Art der Untersuchung dargestellt wurden, soll im folgenden die Betrachtung der Ergebnisse je nach vorliegendem Krankheitsbild erfolgen.

Daneben erfolgt –wenn als sinnvoll angesehen– eine kurze Darstellung wesentlicher, zum Krankheitsbild gehöriger Befunde und eine Zuordnung der erhobenen Befunde zu typischen Befunden der jeweiligen Krankheit. Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 5.

4.1 Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Diese Patienten zeichnen sich durch einen im Vergleich zu den Normalpersonen deutlich reduzierten Spiegel der Gonadotropine aus. FSH (0,83 mIU/ml) und LH (0,90 mIU/ml) liegen deutlich unterhalb der bei den Normalpersonen gemessenen Werte (FSH: 3,37 mIU/ml; LH: 3,36 mIU/ml) und damit auch außerhalb der von der Herstellerfirma der Bestimmungsmethode angegebenen Referenzbereiche von 1-8 mIU/ml für FSH und 2-12 mIU/ml für LH. Da das luteinisierende Hormon beim Mann die Testosteronausschüttung stimuliert, wurde auch im Vergleich zu den Normalpersonen ein verminderter Testosteronspiegel gemessen (7,58 vs. 18,56 nmol/l). Eine verallgemeinernde Aussage zur spermatologischen Situation soll an dieser Stelle anhand der Meßdaten abgelehnt werden, da ein Spermogramm nur bei einem Patienten erhoben wurde. Dieses zeigt eine Azoospermie. Inhibin B im Serum zeigte sich in dieser Gruppe signifikant reduziert (82,2 pg/ml).

4.2 Patienten mit Klinefelter Syndrom

Bei diesen Patienten liegt ein chromosomaler Defekt in Form einer Trisomie der Geschlechtschromosomen (XXY) aufgrund einer Nondisjunction vor. Diese Patienten weisen eine Keimdrüsenunterfunktion im Sinne eines primären hypergonadotropen Hypogonadismus auf. Zu den typischen Merkmalen der an Klinefelter Syndrom Erkrankten zählen die Hypoplasie der Hoden sowie die Azoo- oder Oligozoospermie. Diese Aussagen stehen im Einklang mit den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchungen. Sowohl das Hodenvolumen von durchschnittlich 3,0 ml als auch die Azoospermie sind übereinstimmend mit der Literatur.^[60] Der Testosteronspiegel dieser Patienten ist ohne Therapie deutlich erniedrigt. Da die Vorstellung der Patienten in der andrologischen Sprechstunde hauptsächlich mit dem Ziel der Testosteronsubstitution erfolgte, konnten keine Testosteronwerte gemessen werden, die nicht durch die künstliche Zuführung von Testosteron verfälscht gewesen wären.

Bei der Bestimmung von Inhibin B im Serum zeigten sich Werte nahe null (10,9 pg/ml) bzw. unter der sicheren Nachweisgrenze für die Methode. Dies steht im Einklang mit dem Modell, daß Inhibin B ein Produkt des Hodens ist und daher bei Personen mit einem primären Defekt der Testesfunktion im Serum nicht nachweisbar ist.

4.3 Patienten mit Verdacht auf bzw. mit nachgewiesener Obstruktion der Samenwege

Der Gruppe dieser Patienten gehören zum einen Personen an, die sich einer Vasektomie, also einer operativen Durchtrennung der Samenleiter unterzogen hatten (nachgewiesene Obstruktion der Samenwege), zum anderen bestand sie aus Patienten, bei denen aufgrund der spermatologischen Befunde und unauffälliger Gonadotropinspiegel bei Abwesenheit einer anderen erkennbaren Störung der Verdacht auf eine Obstruktion der Samenwege bestand. Daher lagen auch in beiden Gruppen die Werte von FSH und LH im Normbereich und unterschieden sich auch kaum zwischen beiden Gruppen ($FSH_{Vasektomie}=3,05$ mIU/ml, $FSH_{V.a. obstr. Azoospermie}=3,53$ mIU/ml, $LH_{Vasektomie}=3,39$ mIU/ml, $LH_{V.a. obstr. Azoospermie}=5,38$ mIU/ml). Der spermatologische Befund zeigt in beiden Gruppen eine Azoospermie. Allerdings unterschied sich der Mittelwert der Bestimmung von Inhibin B im Serum zwischen beiden Gruppen deutlich. Während in der Gruppe der Patienten nach Vasektomie ein Mittelwert von 216,5 pg/ml gemessen wurde, was nur minimal von dem bei den Normalpersonen gemessenen Wert abweicht (229,1 pg/ml), wurde bei den Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven Azoospermie ein Mittelwert von 119,2 pg/ml gemessen. Dieser Wert lag signifikant unter dem der Normalpersonen. Nach dem Modell, das besagt, daß Inhibin B ein Produkt des Hodens ist, wäre für eine Obstruktion der Samenwege zu erwarten, daß die Konzentration von Inhibin B im Serum von dieser Störung der Ableitung der Spermien in das Ejakulat nicht betroffen ist, also keine signifikante Änderung gegenüber den Normalpersonen aufweist. Dieser Nachweis konnte für die Personen mit gesicherter Obstruktion der Samenwege in Form einer Vasektomie erbracht werden. Bei den Patienten, bei denen nur der Verdacht auf Vorliegen einer obstruktiven Störung der Samenwege anhand des Spermigramms und der Hormonspiegel der Gonadotropine gestellt wurde, konnte dies nicht gezeigt werden.

Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Eine mögliche Begründung ist eine bei einigen oder allen Patienten getroffene Fehleinschätzung des tatsächlich vorhandenen Status der Funktion des Hodens bzw. der ableitenden Samenwege. Dies würde bedeuten, daß FSH nicht

immer einen sicheren Marker zur Beurteilung einer Obstruktion darstellt. Die andere Erklärungsmöglichkeit ist ein bisher nicht beachteter Einflußfaktor auf die Konzentration von Inhibin B im Serum im Falle einer Obstruktion. Aufgrund der guten Übereinstimmung der gemessenen Werte mit dem Erwartungswert bei den Patienten nach Vasektomie wird an dieser Stelle die erste Hypothese bevorzugt.

4.4 Patienten mit Maldezensus testis

Beim Maldezensus testis ist der reguläre Abstieg der Hoden (Deszensus testis) verzögert bzw. aufgehoben. Der Hoden bleibt dabei auf seiner Abstiegsweg retroperitoneal im Bauchbereich (Kryptorchismus) oder im Leistenkanal (kanalikulärer Maldezensus) liegen. Führt die hormonelle Therapie mit hCG (humanes Choriongonadotropin) nicht zum Erfolg, so muß intraabdominell nach den kryptorchen Hoden gesucht werden, da ein erhöhtes Entartungsrisiko besteht. Häufig werden dabei die atrophisierten Resthoden entfernt. Als Ergebnis dessen sind bei den in dieser Untersuchung betroffenen Patienten auch die Spermienkonzentration und die Spermienzahl signifikant gegenüber den Normalpersonen erniedrigt. Auch die Motilität a und b waren bei den untersuchten Personen signifikant geringer als bei den Normalpersonen. Im Ergebnis der verminderten Hodenleistung konnten bei diesen Patienten signifikant über dem Niveau der Normalpersonen liegende Gonadotropinspiegel gemessen werden. Die Konzentration von Inhibin B im Serum war bei diesen Patienten signifikant auf rund 40% des Wertes der Normalpersonen erniedrigt, was als Ausdruck der reduzierten Hodenleistung gesehen wird. Auch die Konzentration von Inhibin B im Seminalplasma war signifikant erniedrigt.

4.5 Patienten mit Varikozele testis

Patienten, die an einer Varikozele testis leiden, stellen in der andrologischen Sprechstunde einen nicht unerheblichen Teil der Patienten. Dies läßt sich durch die hohe Prävalenz dieser Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung erklären. Die Angaben variieren dabei zwischen 5 und 20 Prozent.^[17;78] Aufgrund dieser Tatsache soll dieser Erkrankung im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein besonderes Augenmerk – und ein eigener (ausführlicherer) Abschnitt in den Betrachtungen zu den einzelnen Patientengruppen – gewidmet werden. Dies erfolgt, ohne dabei die anderen in diesem Kapitel näher dargestellten Krankheitsbilder zu vernachlässigen.

4.5.1 Definition und Pathogenese der Varikozele

Die Varikozele testis stellt eine abnorme Erweiterung und Schlängelung der Venen des Plexus pampiniformis dar. Sie wird verursacht von einer Insuffizienz oder angeborenem Fehlen der Klappen der Vena spermatica interna, was einen retrograden Blutfluß in diesem Gefäß verursacht.^[19] Dieser Reflux kann zu einer "Ausdehnung" der Venen des Plexus pampiniformis führen. Als mögliche Ursache dieser Erkrankung wird das sogenannte „Nußknackerphänomen“ – die Kompression der Vena renalis durch die Aorta und die Arteria mesenterica superior – gesehen, was aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim Menschen ein meist linksseitiges Auftreten bedingt.

Laut Gall^[32] ist bisher immer noch ungeklärt, auf welche Weise die Varikozele die Hodenfunktion schädigt. Dabei werden drei Schädigungstheorien durch den retrograden Blutfluß der Vena spermatica interna diskutiert:

1. Bei der Vermutung der Anreicherung von Stoffwechselprodukten aus der Nebenniere im testikulären Abflußgebiet soll die Akkumulation von Noradrenalin zu einer chronischen Konstriktion der Arteriolen im Hoden führen. Comhaire et al.^[20] konnten zeigen, daß Katecholamine bei Varikozelepatienten in der Vena spermatica interna erhöht im Vergleich zum peripheren Blut meßbar sind.
2. Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus der Hodenschädigung bei Varikozelepatienten bezieht sich auf die Beobachtung, daß es bei lokaler Überwärmung der Hoden nach ein bis zwei Monaten zu einem Abfall der Spermienzahl kommt.^[65] Thermographische Untersuchungen zeigten eine Hyperthermie von 0,7 bis 2,5 °C im Scrotum von Varikozelepatienten.^[35;91] Direkte Temperaturmessungen im Hoden konnten jedoch keine Temperaturerhöhung bei Varikozelepatienten nachweisen.^[100] Somit führt der retrograde Blutfluß zwar zu einer Temperaturerhöhung im Scrotum, nicht jedoch im Hoden.
3. Die wichtigste Hypothese zum Pathomechanismus der Hodenschädigung bei Vorliegen einer Varikozele testis bezieht sich auf die chronisch venöse Hypostase. Sie besagt, daß der retrograde Blutfluß der Vena spermatica interna zu einer Hyperämie im Bereich der terminalen Strombahn, gemeint sind die Arteriolen, Kapillaren und Venolen, führt. Die durch die chronisch venöse Hyperämie hervorgerufenen morphologischen Veränderungen an den Gefäßen und im Interstitium bezeichnete Hornstein^[51] mit dem Begriff „Orchidopathia e varicocele“. Damit meinte er den Umbau aller Wandschichten der kleinen Venen mit Proliferation des Endothels, Sklerosierung der Wand und Ausbildung einer periadventitiellen Hyalinose, sowie Vorliegen eines interstitiellen Ödems, das bindegewebig umgebaut wird. Durch diese Veränderungen wird der für den optimalen Funktionszustand der Tubuli

seminiferi notwendige Stoffaustausch mit den Kapillaren beeinträchtigt. Daraus läßt sich eine Ernährungsstörung des Tubulusepithels bedingt durch den kollagenen Umbau der Ernährungstransitstrecke ableiten.

4.5.2 Einteilung der Varikozele

Neben der Einteilung nach dopplersonographischen Befunden in einen Shunttyp und einen Drucktyp^[32] kann eine Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen. Dabei beschreibt der Drucktyp, der auch als Stop-Typ bezeichnet wird, einen retrograden Blutfluß in der Vena spermatica interna, der am Ausgang des Plexus pampiniformis durch die dort vorhandenen intakten Klappen sistiert. Die Blutmenge, die retrograd fließt, ist dabei durch die Dehnbarkeit der Vena spermatica interna limitiert. Im Gegensatz dazu beschreibt der Shunttyp einen Reflux, der sich auch über den Plexus pampiniformis hinaus ausdehnt. Aufgrund der Insuffizienz der Venen am Ausgang des Plexus pampiniformis kommt es zum retrograden Blutfluß im Plexus und einem Abstrom des Blutes über die Kollateralvenen. Die Vena cremasterica und Vena ductus deferentis dienen bei diesem Vorgang als Shuntgefäße. In Abbildung 25 wird dies noch einmal verdeutlicht.

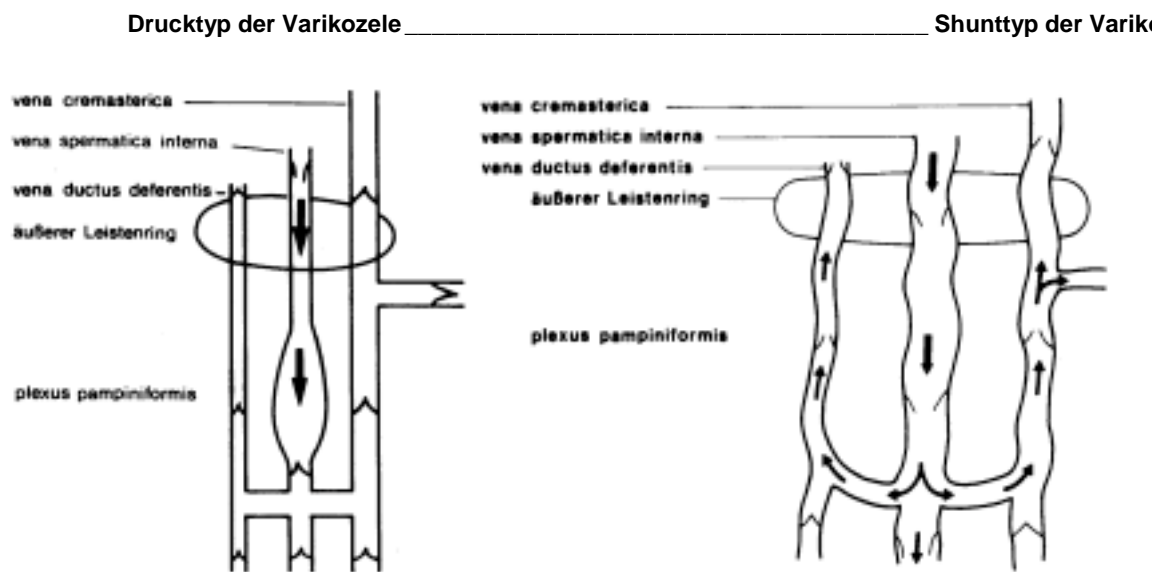


Abbildung 25: Einteilung der Varikozele testis in Druck- und Shunttyp – Darstellung des Pathomechanismus (nach Gall^[32])

Die klinische Einteilung der Ausprägung der Vena spermatica-Dilatation erfolgt in drei Grade. Dabei beschreibt Grad 1 einen Befund, der bei Ausführen des Valsalva-Manövers palpabel ist, Grad 2 meint einen auch ohne Valsalva-Versuch am aufrecht stehenden Mann

tastbaren Befund, und Grad 3 beschreibt eine schon äußerlich erkennbare Erweiterung der Venen des Plexus pampiniformis. Dabei ist zu bedenken, daß die Erkennung insbesondere leichter Grade (1-2) von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

Der Reflux kann aber auch nachweisbar sein, ohne das klinische Bild einer Varikozele zu haben. Dies wird dann als "subklinische" Varikozele bezeichnet.^[19]

4.5.3 Diagnostische Hilfsmittel

Hilfsmittel zur Diagnostik der Varikozele sind neben dem Dopplerultraschall^[33] die Thermographie und Phlebographie.^[21]

Daneben wurde wiederholt versucht, ein typisches Reaktionsmuster des Varikozelepatienten auf eine Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) zu finden bzw. zu bestätigen.

Dabei zeigten Plymate et al., daß bei Varikozelepatienten gegenüber Normalpersonen die FSH-Antwort auf GnRH-Gabe erhöht ist, die Spermienzahlen aber signifikant niedriger sind.^[85]

Osuna et al. zeigten in ihren Untersuchungen bei Jugendlichen mit Varikozele, daß es bei Jungen mit einer Brustentwicklung Grad 3 und 4 nach Tanner keinen Unterschied in der Antwort, jedoch bei Tanner Grad 5 bei 44% der Jugendlichen einen signifikant exzessiven LH Anstieg gab.^[80]

4.5.4 Auswirkungen der Varikozele auf die Spermatogenese

Zu den Auswirkungen der Varikozele auf die Fertilität des Mannes existieren in der Literatur widersprüchliche Angaben. Der Behauptung, daß es keine Korrelation zwischen dem Volumen der Varikozele und dem Grad der Hodenschädigung^[29] oder dem Fertilitätsgrad nach einer Operation^[26;36;99] gibt, stehen Ausführungen von Comhaire entgegen, der meint, daß die Varikozele zwar auch bei Männern mit offensichtlich normaler Fertilität auftreten kann, der ursächliche Zusammenhang zwischen Varikozele und Infertilität aber ohne Zweifel ist.^[17] Er begründet das mit der Feststellung, daß bei 10-15% aller Erwachsenen eine Varikozele zu finden ist, bei infertilen erwachsenen Männern jedoch die Rate auf 30-40% ansteigt.

Epidemiologische Daten zeigen, daß 5% aller Männer subfertil sind. Das Risiko, subfertil zu sein, ist bei Männern mit Varikozele mit 12-15% mehr als doppelt so hoch.^[17]

Die Varikozelenhäufigkeit ist in der Kinderwunschsprechstunde (17-40%) gegenüber der in der Allgemeinpopulation (5-20%) erhöht.^[78]

Eine andere, sehr große epidemiologische Studie der World Health Organisation (WHO) zeigte hingegen bei 9034 Patienten, daß die spontane Konzeptionsrate zwischen Paaren mit und ohne Varikozele nicht verschieden ist.^[113]

Baccetti untersuchte 1991 mikroskopisch die Auswirkungen der Varikozele auf die Spermatogenese. Er fand bei Patienten, die an einer Varikozele leiden, bedeutende strukturelle Malformationen der Spermien und auch ultrastrukturelle Defekte des Akrosoms, des Nukleus und der Mitochondrien. Er stellte fest, daß im Hoden die Zahl der Meiosephasen extrem vermindert, die Zahl der reifen Spermatozoen extrem reduziert ist, da viele Spermatogonien nicht ausreifen und deshalb Spermatiden in einem unreifen Stadium bleiben. Im Gegensatz zu den Störungen der Keimzellen sind beim Varikozelepateinten die Sertolizellen zahlreich, gut entwickelt und aktiv.^[5]

4.5.5 Therapienotwendigkeit

Resultierend aus der unterschiedlichen Beurteilung der Auswirkung der Varikozele auf die Fertilität ist auch die Einschätzung einer Therapienotwendigkeit beim Varikozelepateinten nicht einheitlich.

Einige Autoren berichten von einer Verbesserung der Samenqualität bei Therapie der Varikozele bei 75% der Patienten^[27;42;64] und vom Erreichen einer Schwangerschaft bei 50% der Paare^[18], was von anderen Autoren nicht bestätigt wird.^[79;107]

Baker fand gleich hohe Konzeptionsraten bei Paaren, bei denen beim Mann eine Varikozele diagnostiziert wurde, gleichgültig, ob die Varikozele (chirurgisch) therapiert worden war oder nicht.^[8]

Laut Comhaire kann die Varikozele nur als Verursacher einer Infertilität betrachtet werden, wenn die Samenqualität beeinträchtigt ist. Er empfiehlt, in Übereinstimmung mit der WHO-Studie zur Varikozele, daß die Therapie nur solchen Männern angeboten werden sollte, bei denen die Varikozele mit einer abnormen Samenqualität und infertiler Partnerschaft kombiniert ist.^[17;113] Patienten mit Azoospermie und erhöhtem FSH sollten nicht therapiert werden, da ihre Fertilität nicht wiederherstellbar ist.^[17]

Osuna et al. schlußfolgen aus ihren Untersuchungen, daß die Varikozele ein fortschreitender Prozeß ist, der eine intensive Nachkontrolle erfordert, um zeitig Zeichen eines beginnenden Hodenschadens zu erkennen.^[80]

4.5.6 Ergebnisse zu Varikozelepatienten in der vorliegenden Arbeit

Bei den untersuchten Varikozelepatienten ohne Therapie konnten keine signifikanten Unterschiede der Konzentrationen der gonadotropen Hormone im Vergleich zu den Normalpersonen gefunden werden. FSH lag mit 4,46 mIU/ml nur leicht über den Werten der Normalpersonen (3,37 mIU/ml). Auch LH unterschied sich nur geringfügig (3,69 mIU/ml bei den Varikozelepatienten gegenüber 3,36 mIU/ml bei den Normalpersonen). Zur Frage der Auswirkung der Varikozele testis auf die exokrine Hodenfunktion wurde festgestellt, daß die Spermienkonzentration mit 60,3 Mio./ml signifikant unter der der Vergleichspersonen (127,9 Mio./ml) lag. Da sich das Ejakulatvolumen zwischen beiden Gruppen kaum unterschied (3,5 ml vs. 3,4 ml), wurde auch bei der Spermienzahl je Ejakulat eine signifikante ($p=0,031$) Differenz zwischen beiden Gruppen gefunden. Bei den Varikozelepatienten betrug sie 209,8 Mio., bei den Normalpersonen 363,9 Mio. Auch die Betrachtung des Anteils der Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit (Motilität a) zeigte zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede ($p=0,035$). In der Normalpersonengruppe betrug dieser Anteil 24,5%, bei den Varikozelepatienten 16,5%. Bei den übrigen spermatologischen Parametern (Motilität b, Morphologie) konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Die Inhibin B Werte im Serum lagen bei den Patienten mit Varikozele testis (174,8 pg/ml) rund 25% unter den Werten der Normalpersonen (229,1 pg/ml). Diese Differenz erwies sich als signifikant. Auch die Werte von Inhibin B im Seminalplasma lagen bei den Patienten mit Varikozele deutlich unter den Werten der Normalpersonen (407,1 pg/ml vs. 792,2 pg/ml). Diese Differenz war signifikant.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß zwischen beiden Gruppen ein Unterschied in der exokrinen Hodenfunktion gezeigt werden konnte, der sich auch in den Werten von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma widerspiegelt, nicht jedoch in den Werten von FSH und LH. Ob dieser Unterschied allerdings eine so starke Beeinträchtigung der Hodenfunktion beinhaltet, daß sich aus den mathematisch signifikanten Unterschieden auch eine biologische Signifikanz ableiten läßt, kann anhand der vorliegenden Werte nicht bestätigt werden. Die Notwendigkeit einer therapeutischen Konsequenz können nur vergleichende longitudinale Betrachtungen der Fertilitätsprognose von Varikozelepatienten und Vergleichskollektiven zeigen.

Bei den Patienten, die unter einer Varikozele testis litten, sich aber zum Untersuchungszeitpunkt bereits einer Therapie unterzogen hatten, konnte ein im Vergleich mit den Normalpersonen erhöhter FSH- und LH-Wert gemessen werden (7,83 mIU/ml und

4,58 mIU/ml versus 3,37 mIU/ml und 3,36 mIU/ml). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Die Spermienkonzentration war bei diesen Patienten mit 21,3 Mio./ml signifikant gegenüber der Normalpopulation (127,9 Mio./ml) verringert. Auch die Zahl der Spermien je Ejakulat war in der Gruppe der Varikozelepatienten nach erfolgter Therapie mit 95,9 Mio. deutlich verringert gegenüber den Normalpersonen (363,9 Mio.).

Motilität und Morphologie der Patienten weichen nicht signifikant von den Werten der Normalpersonen ab. Die Werte von Inhibin B im Seminalplasma unterscheiden sich zwischen beiden Gruppen signifikant. In der Gruppe der Patienten mit Varikozele nach Therapiebeginn betrug der Mittelwert 52,7 pg/ml im Vergleich zu 792,2 pg/ml bei den Normalpersonen. Die Werte von Inhibin B im Serum differierten nur gering und nicht signifikant voneinander. Bei den Normalpersonen wurde ein Mittelwert von 229,1 pg/ml bestimmt, bei den Varikozelepatienten 189,4 pg/ml.

Eine Wertung der Befunde der Varikozelepatienten, die sich einer Therapie unterzogen haben, wird an dieser Stelle abgelehnt. Dies wird zum einen damit begründet, daß die erforderliche Größe der Stichprobe nicht ausreichend erscheint, zum anderen ist nicht ausgeschlossen, daß sich nur solche Patienten einer Therapie unterzogen haben, die schon vor Therapiebeginn besonders negative spermatologische und hormonelle Untersuchungsergebnisse aufwiesen. Eine bessere Aussage können hier nur randomisierte, longitudinale Studien erbringen, die zum einen spermatologische Werte vergleichen aber auch die Konzeptionsraten mit oder ohne Therapie bestimmen.

GnRH-Test

Beim GnRH-Test führt die exogene Zufuhr von GnRH normalerweise zu einem merklichen Anstieg von LH. Zur Durchführung wurde den Patienten zur basalen Bestimmung von FSH und LH Blut abgenommen, danach 100 µg GnRH im Bolus injiziert und nach 30 Minuten erneut Blut abgenommen, um darin wiederum FSH und LH zu bestimmen.

Der Abstand von 30 Minuten entspricht ungefähr dem Gipfel des der GnRH-Verabreichung folgenden Anstiegs von FSH und LH.

Der GnRH-Test wurde durchgeführt, da Osuna et al. und Plymate et al.^[80;85] beschrieben haben, daß Patienten, die an einer Varikozele testis leiden, einen deutlich höheren Anstieg von FSH und LH nach Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aufweisen als Normalpersonen. Es wurde die These formuliert, daß die Patienten mit einer Varikozele, die einen deutlich höheren Anstieg von FSH und LH aufweisen, besonders von einer Therapie ihrer Varikozele profitieren würden.

Eine Überprüfung, ob überhaupt ein erhöhtes Ansteigen bei Patienten mit Varikozele testis festzustellen ist, soll im folgenden vorgenommen werden.

Der Mittelwert der FSH-Bestimmung betrug in der Normalpersonengruppe vor dem GnRH-Test $4,0 \pm 0,7$ mIU/ml, bei den Patienten mit Varikozele $4,5 \pm 0,6$ mIU/ml. Der LH-Wert der Normalpersonen wurde mit $3,3 \pm 0,2$ mIU/ml und der der Varikozelepatienten mit $3,7 \pm 0,4$ mIU/ml bestimmt.

30 Minuten nach Gabe von $100 \mu\text{g}$ GnRH wurde bei der Referenzpopulation ein FSH-Mittelwert von $6,6 \pm 1,2$ mIU/ml gemessen und bei den Varikozelepatienten ein Wert von $10,3 \pm 2,2$ mIU/ml. Für den LH-Mittelwert betrugen die Bestimmungen nach der Stimulation $24,5 \pm 1,9$ mIU/ml bei den Normalpersonen und $31,9 \pm 4,9$ mIU/ml bei den Patienten, die unter Varikozele testis litten.

Aus den Werten vor und nach der Gabe von GnRH wurde ein Stimulationsfaktor nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Stimulationsfaktor} = \frac{\text{Wert nach GnRH Gabe} - \text{Basalwert}}{\text{Basalwert}}$$

Der FSH-Stimulationsfaktor betrug bei den Normalpersonen $0,6 \pm 0,1$, bei den Varikozelepatienten $2,0 \pm 1,3$. Der LH-Stimulationsfaktor wurde bei der Normalpopulation mit $6,7 \pm 0,8$ und bei den Varikozelepatienten mit $8,8 \pm 1,3$ bestimmt.

In Abb. 26 sind die Werte für die durchgeführten Bestimmungen graphisch dargestellt.

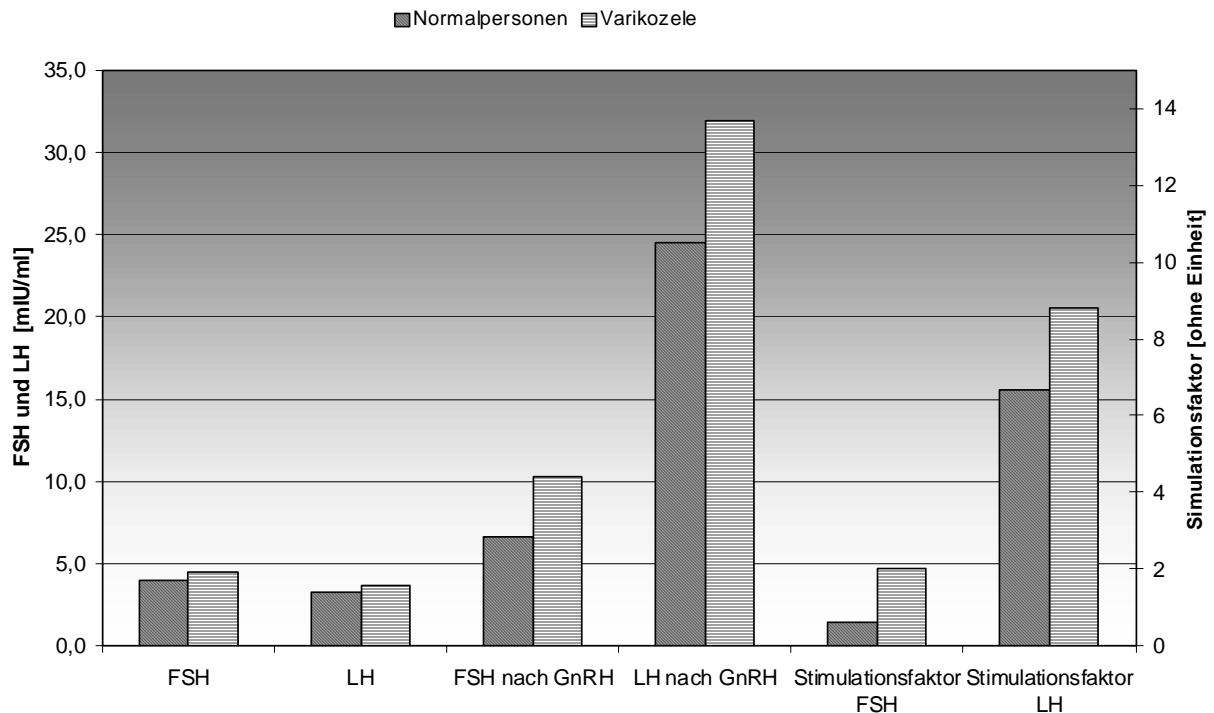


Abbildung 26: GnRH-Test – Vergleich der Patienten mit Varikozele testis mit den Normalpersonen

Obwohl alle Werte der Patienten mit Varikozele erhöht gegenüber der Vergleichsgruppe waren, konnte bei der Untersuchung auf Differenz der Mittelwerte mittels t-Test für unverbundene Stichproben keine Signifikanz des Unterschiedes nachgewiesen werden. Aus den erhobenen Daten läßt sich somit die Aussage, daß Varikozelepatienten ein stärkeres Ansteigen der LH bzw. FSH-Werte nach GnRH-Gabe zeigen, nicht beweisen.

4.6 Patienten mit Seminaltraktinfektionen

Bei diesen Personen konnten signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Normalpersonen nur bei der Spermienkonzentration und Spermienzahl je Ejakulat (jeweils $p < 0,001$) sowie der LH-Konzentration ($p < 0,001$) gefunden werden. Die Spermienkonzentration war auf 40,2 Mio./ml erniedrigt (gegenüber 128,0 Mio./ml) und die Spermienzahl auf 124,2 Mio. gegenüber 363,9 Mio. Die LH-Bestimmung ergab einen auf 6,7 mIU/ml erhöhten Wert gegenüber 3,4 mIU/ml bei den Normalpersonen.

Obwohl im Vergleich zu den Normalpersonen die Quantität der Spermatogenese deutlich eingeschränkt ist, konnten sowohl Inhibin B im Serum als auch Inhibin B im Seminalplasma diesen Unterschied nicht widerspiegeln. Eine (spekulative) Begründung wäre, daß eine Infektion und evtl. begleitende Entzündungsreaktion der ableitenden Samenwege zwar eine

zeitweise oder auch länger andauernde Störung der Ableitung der Spermien bewirkt, jedoch keine eigentliche Störung der Testes darstellt und sich deshalb auch nicht in der Konzentration von Inhibin B im Serum niederschlägt. In diesem Fall wäre Inhibin B im Serum ein besserer Parameter als das Spermogramm, um die Beeinträchtigung der Hoden zu erfassen. Dies ist jedoch eine Hypothese, die durch den Aufbau der vorliegende Arbeit bzw. die durchgeführten Untersuchungen weder verifiziert noch falsifiziert werden kann.

4.7 Patienten mit erektiler Dysfunktion

Der auffälligste Unterschied der Patienten, die sich in der andrologischen Sprechstunde aufgrund von Erektionsstörungen vorstellten, ist ihr signifikant höheres Durchschnittsalter im Vergleich zur Normalpersonengruppe (48,5 vs. 26,9 Jahre). Dies läßt sich mit der Tatsache erklären, daß Erektionsstörungen typischerweise im höheren Lebensalter auftreten.

Jedoch sind aufgrund des signifikant erhöhten Lebensalters Aussagen über den Zusammenhang von Erektionsstörung und Auftreten spermatologischer Veränderungen schwierig zu treffen, da wie bei vielen biologischen Funktionen auch für die Spermatogenese eine gewisse Altersinvolution zu erwarten ist. Dies läßt den Schluß zu, daß ein Teil der bei diesen Patienten beobachteten Befunde durch das erhöhte Lebensalter erklärt werden muß.

Die FSH-Werte lagen bei diesen Patienten mit 6,49 mIU/ml signifikant ($p=0,015$) über den Werten der Normalpersonen (3,37 mIU/ml). Die Werte von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma unterschieden sich nicht signifikant von den Normalpersonen. Bei den übrigen betrachteten Meßwerten konnten signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Normalpersonen nur für die Motilität b gezeigt werden ($p<0,001$). Hier betrug der Anteil der Spermien mit langsamer progressiver Motilität bei den Patienten mit erektiler Dysfunktion 14,0% gegenüber 31,7% bei den Normalpersonen. Daß ein Unterschied anderer spermatologischer Parameter nicht festgestellt werden konnte, liegt möglicherweise auch darin begründet, daß die Anzahl der erfaßten Patienten mit erektiler Dysfunktion, die die Sprechstunde besuchten und bereit oder fähig waren, eine Samenprobe abzugeben, zu gering war.

4.8 Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung

Bei der Gruppe der Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung handelte es sich um Personen, bei denen eine Ursache der Kinderlosigkeit des Paares weder beim männlichen noch beim weiblichen Partner gefunden werden konnte. Sowohl bei der Betrachtung des

Alters als auch der FSH-Werte wiesen die Patienten signifikant ($p < 0,001$) höhere Werte als die Normalpersonen (33,3 vs. 26,9 Jahre und 5,85 vs. 3,37 mIU/ml) auf. Dabei läßt sich der Befund des Alters sowohl dahingehend interpretieren, daß im höheren Alter „Probleme“ bei der Erfüllung des Kinderwunsches häufiger anzutreffen sind, als auch dahingehend, daß die Paare häufig schon eine längere Phase des Kinderwunsches und frustrierte Versuche, diesen Wunsch zu erfüllen, durchlebten.

Hinsichtlich der quantitativen Betrachtung der Spermatogenese finden sich bei den Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung signifikant erniedrigte Werte von Spermienkonzentration (50,0 Mio./ml vs. 127,9 Mio./ml; $p < 0,001$) und für die Spermienzahl je Ejakulat (172,8 Mio. vs. 363,9 Mio.; $p = 0,002$). Dabei sei jedoch angemerkt, daß trotz eines geringeren Niveaus beide Variablen über den von der WHO definierten „Normalwerten der Ejakulatparameter“^[114] liegen. Außerdem ist zu bedenken, daß es sich um eine Angabe des Mittelwertes handelt, d.h. im Einzelfall durchaus Meßwerte auch unter den von der WHO vorgegebenen Normalwerten^[114] gemessen wurden.

Bei der weiteren Betrachtung des Spermioграмms fällt weiterhin eine Reduktion sowohl der morphologisch unauffälligen Spermienformen als auch der Spermien mit einer schnellen progressiven Motilität auf. Dabei liegt der Anteil der Spermien, die morphologisch unauffällig sind mit 26,7% signifikant ($p = 0,007$) niedriger gegenüber den Normalpersonen (38,3%). Er liegt ebenfalls gering unter dem von der WHO vorgegebenen Normwert von 30%. Auch der Anteil der Spermien mit einer schnellen progressiven Beweglichkeit befindet sich mit 15,9% bei den Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung unter dem von der WHO definierten Minimum von 25%.

Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma unterschieden sich nicht signifikant von der Normalpersonengruppe. Damit sind diese beiden Parameter nicht in der Lage, diejenigen Personen eindeutig zu identifizieren, bei denen zwar „schlechtere“ Meßwerte im Spermioграмm erkannt wurden, die aber z.T. deutlich über den von der WHO definierten Normwerten lagen.

4.9 Patienten mit Hodentumoren

Bei den Patienten, die unter Hodentumoren litten, zeigte sich bereits vor Beginn einer operativen, radiologischen oder chemotherapeutischen Therapie eine signifikante Verringerung der Spermienkonzentration (20,1 Mio./ml vs. 127,9 Mio./ml) und -zahl (89,4 Mio. vs. 363,9 Mio.). Dieser signifikante Unterschied besteht auch bei den beiden Gruppen, die sich schon einer Therapie unterzogen hatten. Die Unterschiede *zwischen* den drei Gruppen (vor Therapie, nach Operation, nach OP und Chemo- und/oder Radiotherapie) waren bezüglich Spermienkonzentration und Spermienzahl nicht signifikant. Ein Abfall dieser Werte mit Zunahme der Schwere der Therapie also nicht zu verzeichnen.

Hinsichtlich der Motilität der untersuchten Spermien fällt auf, daß sowohl bei den Hodentumorkranken, die sich noch keiner Therapie unterzogen hatten als auch bei den Patienten, die sich einer Operation unterzogen hatten, der Anteil der Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit (Motilität a) signifikant unter den Werten der Normalpersonen lag (10,0% und 11,6% gegenüber 25,0% bei den Normalpersonen). Auch hier konnte ein Unterschied zwischen den Hodentumorkranken je nach erfolgter Therapie nicht gefunden werden.

Interessant bei der Betrachtung der Morphologie der untersuchten Spermien ist die Tatsache, daß sich nur in der Gruppe der Patienten, die sich noch keiner Therapie unterzogen hatten, der Anteil der Spermien mit unauffälliger Morphologie (24,3%) signifikant ($p=0,002$) von dem Wert der Normalpersonen (38,3%) unterschied. In den anderen beiden Gruppen betrug der Anteil 33,9% bei den Patienten nach erfolgter operativer Therapie und 31,0% nach erfolgter Chemo- und/oder Radiotherapie und war nicht signifikant.

Bei der Hormonwertbetrachtung fällt auf, daß FSH bei allen drei Untergruppen der Hodentumorkranken erhöht ist. Der Meßwert bei den Patienten vor Therapiebeginn (8,00 mIU/ml) ist dabei nicht signifikant von dem der Normalpersonen (3,37 mIU/ml) verschieden ($p=0,06$). Die Meßwerte bei den Patienten nach operativer Therapie (11,92 mIU/ml) und nach erfolgter radiologischer und/oder chemotherapeutischer Intervention (15,41 mIU/ml) unterscheiden sich signifikant von den Normalpersonenwerten und zeigen ein Ansteigen mit der Schwere der Therapie.

Dies konnte ebenfalls bei der Betrachtung von Inhibin B im Serum festgestellt werden. Allerdings wurden in allen drei Gruppen, d.h. auch schon vor Beginn einer Therapie signifikant erniedrigte Werte von Inhibin B im Serum gemessen. Vor Therapiebeginn lag der Mittelwert bei 112,3 pg/ml und nach Operation des Hodentumors bei 128,5 pg/ml, d.h. beide

Werte lagen ungefähr auf dem gleichen (reduzierten) Niveau (Normalpersonen 229,1 pg/ml). Der Meßwert nach Radio- und/oder Chemotherapie lag bei 76,5 pg/ml und damit signifikant ($p \leq 0,001$) niedriger als der Meßwert nach erfolgter Operation bzw. im Vergleich zur Situation vor Therapiebeginn. Dies kann als weiteres Absinken bei steigender Schwere der Therapie gewertet werden.

Die Messung von Inhibin B im Seminalplasma ergab, daß zwar bei den Patienten, die sich einer operativen, radiologischen oder chemotherapeutischen Intervention unterzogen hatten, die Werte signifikant unter dem Niveau der Normalpersonen lagen, aber ein signifikanter Abfall mit steigender Schwere der erfolgten Therapie nicht nachweisbar war.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß zwar die hormonellen Parameter FSH und Inhibin B im Serum eine Schädigung der Testes in zunehmendem Maße mit steigender Schwere einer Therapie annehmen lassen, aber weder die quantitativen Messungen der Spermien noch die Morphologie oder die Motilität dies bestätigen. Entgegen der Erwartung erholen sich die Werte z.T. mit Einsetzen einer onkologischen Therapie. Kritisch ist dabei allerdings anzumerken, daß es sich nicht um eine Längsschnittuntersuchung handelt, daher also ein Matching besser vergleichbare Gruppen mit möglicherweise anderen Ergebnissen liefern würde.

4.10 Patienten mit hämatologischen Tumoren

Die folgende Betrachtung soll insbesondere feststellen, ob Inhibin B im Serum bzw. Inhibin B im Seminalplasma besser geeignet sind als FSH, die Effekte einer Chemo- oder Radiotherapie auf das männliche Reproduktionssystem abzuschätzen. Problematisch für eine klare Aussage bezüglich der Signifikanz der Beobachtungen ist dabei die geringe Stichprobengröße der Patienten vor Therapiebeginn ($n=4$). Dieses Problem resultiert aus dem geringen Anteil von Patienten, die sich, nachdem bei ihnen ein hämatologisches Tumorleiden diagnostiziert wurde, noch vor Beginn der Onkotherapie beim Andrologen vorstellen, um eine Kryokonservierung von Sperma vornehmen zu lassen.

Bei den Patienten, die sich noch keiner Therapie unterzogen hatten, unterschied sich der Mittelwert der Spermienzahl (69,2 Mio. vs. 363,9 Mio.) signifikant ($p=0,04$) von dem entsprechenden Wert der Normalpersonen. Auch die Spermienkonzentration war deutlich vermindert (39,9 Mio./ml vs. 127,9 Mio./ml). Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs muß jedoch die Signifikanz dieses Unterschiedes ($p=0,06$) bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ verneint werden. Sowohl die Spermienkonzentration als

auch die Spermienzahl lagen dabei aber über den von der WHO definierten Werten einer ausreichenden Spermatogenese. Alle anderen Werte (FSH, LH, Morphologie, Motilität, Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma) der Patienten vor Therapiebeginn zeigen nur geringe und nichtsignifikante Unterschiede im Vergleich zu den Normalpersonen. Im Gegensatz dazu zeigen die Patienten, die bereits eine Radio- und/oder Chemotherapie begonnen oder abgeschlossen haben, eine deutliche „Verschlechterung“ ihrer Meßwerte. Spermienkonzentration (15,4 Mio./ml) und Spermienzahl (62,5 Mio.) sind im Vergleich zu den Normalpersonen hoch signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Auch die Motilität a ist signifikant verringert (10,8% gegenüber 25,0%). Der Anteil von Spermien mit unauffälliger Morphologie ist reduziert (26,2% gegenüber 38,3% bei den Normalpersonen). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,10$). Daneben zeigen die Patienten mit Radio- und/oder Chemotherapie hoch signifikant höhere Werte von FSH (12,77 mIU/ml) und LH (6,08 mIU/ml) als die Normalpersonen. Inhibin B im Serum (71,9 mIU/ml) und Inhibin B im Seminalplasma (182,4 mIU/ml) waren bei diesen Patienten hoch signifikant erniedrigt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei den Patienten mit hämatologischen Tumoren, die sich einer Radio- und/oder Chemotherapie unterzogen hatten, sowohl die Meßwerte von FSH als auch die von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma außerhalb der Referenzbereiche von Normalpersonen lagen und somit die Patienten „erkennen“ konnten, die durch die Therapie eine Schädigung des Reproduktionstraktes erfahren hatten. Daher kann kein „Vorteil“ der Bestimmung von Inhibin B im Serum bzw. Seminalplasma gegenüber der Bestimmung von FSH zur Abschätzung der Effekte einer Chemo- oder Radiotherapie auf die Hodenfunktion gefunden werden.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Neben klinischer Untersuchung, spermatologischer und bildgebender Diagnostik werden Untersuchungen des Blutes von Patienten durchgeführt, um Störungen der Spermatogenese und damit der Fertilität von Patienten zu erkennen und deren Therapiemöglichkeiten abschätzen zu können. Dabei erlaubt die Bestimmung hormoneller Parameter im Blut bisher nur eine eingeschränkte Aussage über den Funktionszustand der Testes. Dies liegt daran, daß mit FSH und LH die Hodenfunktion nur indirekt beurteilbar ist^[59], da es sich bei beiden Hormonen um hypophysäre Hormone mit stimulierenden Effekten auf den Hoden handelt. Das bedeutet, daß nur über den Rückschluß einer erhöhten gonadalen Stimulation die Verdachtsdiagnose eines gonadalen Defekts gestellt werden konnte. Da die Gewinnung von Samenproben für den Patienten oft eine zusätzliche Belastung in einer Situation darstellt, die von ihm als „Streß“ empfunden wird und auch die Erstellung eines Spermigramms einen gewissen technischen und personellen Aufwandes bedarf, wurde nach besseren und gleichzeitig leicht zu bestimmenden Markern der Spermatogenese gesucht.

Der Untersuchung lag dabei die Hypothese von einem wasserlöslichen, vom Hoden produzierten Hormon mit der Funktion eines negativen Rückkopplungsmechanismus auf die Hypophyse zugrunde, die 1932 von McCullagh^[71] aufgestellt worden war. Nach dem theoretischen Modell über die Funktion dieses Hormons (Inhibin) ergeben sich Gesetzmäßigkeiten, denen die Freisetzung von Inhibin folgen sollte. Mit der Entwicklung spezifischer Bestimmungsmethoden^[39;93] für verschiedene Molekülformen von Inhibin (Inhibin B und Inhibin A), die eine hohe Sensitivität und Spezifität für das untersuchte Molekül aufwiesen, konnte eine wesentliche Voraussetzung für die Untersuchung der bis dahin nur postulierten, aber aufgrund der mangelnden Spezifität früherer Bestimmungsmethoden nicht nachweisbaren Funktionen von Inhibin geschaffen werden. Mittels des neu entwickelten Kits der Firma Serotec Oxford, der spezifisch nur die dimeren, bioaktiven Formen von Inhibin B bestimmt, wurden in der vorliegenden Untersuchung verschiedene Patientengruppen untersucht, um eine Aussage über die Wertigkeit der Bestimmung von Inhibin B im Serum und im Seminalplasma treffen und Informationen zur Funktion von Inhibin B gewinnen zu können.

Die Auswahl der untersuchten Patientengruppen stützte sich zum einen auf Patienten, die aufgrund genetischer, hormoneller, anatomischer, infektiöser und idiopathischer Ursachen eine Störung der Spermatogenese aufwiesen und zum anderen auf Patienten, die sich aufgrund eines Tumorleidens einer onkologischen Therapie unterzogen. Bei der Untersuchung der

Tumorpatienten galt das besondere Augenmerk der möglichen Aussagekraft von Inhibin B für eine Schädigung der Spermatogenese durch die onkologische Therapie.

Bei der Erhebung der Daten lag der Schwerpunkt auf der Messung quantitativer (Spermienkonzentration, Spermienzahl) und qualitativer (Morphologie, Motilität) Variablen der Spermatogenese, sowie deren Beziehung zu den Hormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (FSH, LH, Testosteron, Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma).

Beginnend mit den Untersuchungen zur Güte der Methode zur Bestimmung von Inhibin B im Serum und im Seminalplasma durch die Ermittlung des Intra- und Interassayvariationskoeffizienten folgte die Darstellung der Meßwerte der untersuchten Patientengruppen. Anschließend wurde mittels Korrelation die Stärke des Zusammenhangs von FSH, Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma mit den Spermatogeneseparametern Spermienkonzentration, Spermienzahl je Ejakulat, Motilität und Morphologie der Spermien ermittelt. In einem folgenden Schritt erfolgte die Betrachtung der intraindividuellen Schwankungsbreite von Inhibin B im Serum und Seminalplasma im zeitlichen Verlauf. Abschließend wurden charakteristische „Muster“ der Veränderung der untersuchten Variablen bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht.

5.1 Diskussionsion der Methode und möglicher Beeinflussungen

Bei der Bestimmung der Qualität des Assays, insbesondere der Eignung des Assays für die Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma wurden Untersuchungen zur Variation der Meßwerte einer Probe innerhalb eines Meßansatzes („Intraassay“) bzw. einer Probe zwischen verschiedenen Meßansätzen („Interassay“) vorgenommen. Dabei konnte gezeigt werden, daß Inhibin B im Seminalplasma nachweisbar ist, was schon von Franchimont 1972 vermutet^[31] und von Andersson et al. 1998 bestätigt wurde.^[2] Aufgrund der ermittelten Variationskoeffizienten konnte die Eignung des verwendeten Kits sowohl für die Bestimmung im Serum als auch im Seminalplasma gezeigt werden. Da die Meßwerte von Inhibin B im Seminalplasma eine deutlich höhere Spannweite als die Serummeßwerte aufwiesen – der Maximalwert lag bei 1948 pg/ml im Seminalplasma gegenüber 498 pg/ml im Serum – wurde kontrolliert, ob eine Verdünnung der Proben notwendig ist. Dabei konnte festgestellt werden, daß eine Verdünnung der Proben aufgrund der guten Übereinstimmung der Meßwerte der unverdünnten und 1:10 verdünnten Proben nicht erforderlich ist. Eine höhere Spannweite der Meßwerte von Inhibin B im Seminalplasma im Vergleich mit denen im Serum war bereits 1998 von Andersson et al.^[2] festgestellt worden. Bei dieser Arbeitsgruppe lagen die Meßwerte

allerdings zwischen 0 pg/ml und 54100 pg/ml. In einer Arbeit von Tittelbach et al.^[101;102] konnte auch eine erhöhte Schwankungsbreite mit einem Maximum von 1500 pg/ml gezeigt werden. Außerdem konnten Andersson et al. feststellen, daß das Seminalplasma die einzige Körperflüssigkeit ist, in der nur eine dimere Isoform (α - β_A) und keine monomeren α -subunits nachweisbar sind.

Bei der Diskussion der Wertigkeit einer Methode muß an erster Stelle die Frage nach der Validität der Untersuchung stehen. Diese beschreibt, ob eine Methode auch das bestimmt, was sie vorgibt zu messen. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist die Reliabilität, d.h., bei wiederholter Messung der gleichen Probe müssen gleiche Meßwerte erzielt werden. In Kapitel 2.2.2.3 wurden Untersuchungen zu Intra- und Interassay-Variabilität durchgeführt. Diese zeigten eine hohe Übereinstimmung der Meßwerte, was eine hohe Wiederauffindbarkeit (Reliabilität) beweist. Die Validität der Methode ist nur prüfbar, indem die gemessenen Werte mit einem externen Kriterium überprüft werden. Da ein solches externes Kriterium für die Bestimmung von Inhibin B nicht existiert, da es bisher keine andere Methode gibt, mit der die Konzentration von Inhibin B fehlerfrei gemessen werden kann, ist eine Abschätzung z.B. der möglichen Kreuzreaktivität mit anderen Inhibin-ähnlichen Substanzen sinnvoll. Die Kreuzreaktivität des verwendeten Kits der Firma Serotec Oxford ist mit 1% angegeben und damit sehr gering. Anders als frühere Methoden zur Messung von Inhibin B ist der von Groome^[39] entwickelte Assay ein Festphasen-sandwich-ELISA, der spezifische monoklonale Antikörper sowohl gegen die α - als auch gegen die β_B -Untereinheit verwendet. Damit ist diese Methode, anders als der in vielen früheren Arbeiten^[6;22;72;73;111] verwendete RIA der Firma Monash in der Lage, zwischen biologisch aktivem dimeren Inhibin B und freien α -Untereinheiten zu unterscheiden. Dies garantiert eine hohe Genauigkeit und Spezifität der Bestimmung und damit eine hohe Validität des Testkits. Neben der Betrachtung zur Güte der Bestimmung von Inhibin B muß immer auch die Frage nach der Beeinflussung der Aktivität und Sekretion des Hormons durch andere Faktoren sowie den möglichen Sekretionswegen und Synthesorten gestellt werden.

Für Inhibin B sind bisher verschiedene Lokalisationen der Synthese vermutet worden. Dabei wurden mit verschiedenen immunologischen sowie molekularbiologischen Methoden die Untereinheiten von Inhibin B sowohl in Sertolizellen, Leydigzellen als auch Spermatiden nachgewiesen.^[2;66] Dabei sollte allerdings immer bedacht werden, daß der Nachweis von Untereinheiten von Inhibin B nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis des Dimerisationsproduktes Inhibin B ist, und der Nachweis von mRNA keine Aussage über die

tatsächliche Translation der genetischen Information in das Genprodukt treffen kann. Andersson gelang 1998 der Nachweis von Inhibin B, d.h. nicht nur von Untereinheiten, sondern des dimeren Hormons sowohl in der Sertolizelle, die meist als dominierende Quelle der Inhibin B-Produktion angesehen wird^[2], als auch in menschlichen Spermatozyten. Aber auch der Nachweis von Inhibin B in verschiedenen Kompartimenten oder Zellen ermöglicht keine sichere Aussage darüber, daß die Synthese auch an diesem Ort erfolgt sein muß, da ein Transport von Inhibin B von der Sertolizelle in verschiedene andere Zellen oder Kompartimente denkbar oder sogar wahrscheinlich ist. Wenn Inhibin B als Marker der Spermatogenese eine Aussage über die testikuläre Funktion und dabei besonders über spezielle Zelltypen wie zum Beispiel den Funktionszustand der Sertolizelle treffen soll, muß ein Modell sowohl der Syntheseorte von Inhibin B als auch der Sekretionswege von Inhibin B definiert werden.

Zu den Sekretionswegen und damit Wirkungen von Inhibin B wurden verschiedene Möglichkeiten diskutiert und auch nachgewiesen.^[16;44] Neben der Sekretion von Inhibin B in das adluminal Kompartiment der Tubuli seminiferi ist auch eine Sekretion in das Interstitium und eine direkte Absorption durch das testikuläre venöse Blut denkbar. Die Freisetzung in die Tubuli seminiferi würde dabei den Nachweis von Inhibin B im Seminalplasma erklären. Eine im Lumen mögliche Absorption von Teilen des Inhibin B durch die Spermatozyten bzw. Spermien ist denkbar und würde den Nachweis von α - und β_B -Untereinheiten in Spermatozyten^[2] bzw. von Inhibin B in Spermatozyten^[4] erklären. So konnte in Arbeiten von Forti et al. gezeigt werden, daß ein Transport von α -Untereinheiten von der Sertolizelle in die Spermatozyten erfolgt.^[30]

Die Sekretion von Inhibin B in das Interstitium würde eine Aufnahme von Inhibin B durch die Leydigzelle ermöglichen. Dies würde neben der eigenen Synthese von Inhibin B durch die Leydigzelle den Nachweis von Inhibin B-Untereinheiten^[2;66] erklären. Vor diesem Hintergrund soll die Sertolizelle, wie von Andersson et al.^[2;4] vorgeschlagen, als prädominante Quelle der Inhibin B –Produktion angesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde –wie in Kapitel 3.3 dargestellt– bei einer Person über einen längeren Zeitraum Inhibin B sowohl im Seminalplasma als auch im Serum bestimmt. Eine bei der getrennten graphischen Aufbereitung vermutete inverse Beziehung beider Variablen (ein Anstieg von Inhibin B im Serum geht mit einem Abfall von Inhibin B im Seminalplasma einher, und umgekehrt) hätte die Vermutung nahe gelegt, daß sich möglicherweise bei konstanter Inhibin-Synthese die Hauptsekretions- bzw. Distributionsrichtung von Inhibin B zwischen Tubuli seminiferi und Blutgefäßsystem ändert. Bei einem genauen zeitlichen

Matching konnte jedoch gezeigt werden, daß keine regelhafte (inverse) Beziehung beider Kurven besteht.

Daneben wird die biologische Aktivität von Inhibin B durch verschiedene Inhibin-bindende Proteine beeinflusst. Die bisher wichtigsten bekannten Proteine stellen die Follistatine und α_2 -Makroglobuline dar.^[62;68;106] Diese beeinflussen die biologische Halbwertszeit von Inhibinen und Aktivinen. So konnte gezeigt werden, daß α_2 -Makroglobulin-gebundenes Inhibin und Aktivin länger im Blut nachweisbar waren als ungebundene Moleküle.^[62] Daneben haben diese Proteine auch indirekt Auswirkungen auf die Inhibin B-Sekretion aus dem Hoden. Es wurde nachgewiesen, daß Follistatine die FSH-Freisetzung inhibieren, Aktivine hingegen die FSH-Freisetzung erhöhen^[14] und damit die Inhibin B-Sekretion beeinflussen.^[66] Bei den vorliegenden Messungen konnte diese Gruppe der Inhibin bindenden Proteine nicht erfaßt werden.

Neben der Beeinflussung der Synthese von Inhibin B und der Bindung durch verschiedene Proteine ist eine Regulation der biologischen Aktivität von Inhibin B auch durch eine variable Expression der Inhibin B-Rezeptoren denkbar. Auf diesem Gebiet sind bisher nur unzureichende Kenntnisse vorhanden.

Als weiterer Weg der Beeinflussung der Effekte von Inhibin B ist außerdem die Wirkung von synergistischen und antagonistischen Stoffen zu bedenken. So wurden für die Aktivine verschiedene, der Wirkung von Inhibin widersprechende Aktivitäten nachgewiesen. Von Krummen et al. konnte gezeigt werden, daß Aktivine im Gegensatz zu Inhibin die FSH-Freisetzung erhöhen.^[62]

5.2 Inhibin B als Feedbackregulator – Marker der Spermatogenese?

Die Korrelationsanalyse erfolgte vor allem mit dem Ziel zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen FSH bzw. Inhibin B im Serum auf der einen Seite und verschiedenen spermatologischen Variablen wie Spermienkonzentration, Spermienzahl, Motilität und Morphologie auf der anderen Seite besteht. Außerdem waren die Stärke und Richtung des Zusammenhanges von Bedeutung, um Erkenntnisse darüber gewinnen zu können, ob Inhibin B die von McCullagh^[71] postulierte Funktion des negativen Feedback-Regulators zukommt und um feststellen zu können, welche der beiden Hormone – FSH oder Inhibin B – eine bessere Aussage über die exokrine Hodenfunktion erlaubt.

Nach dem im Kapitel 1.1.4 dargestellten Schema müssen FSH und Inhibin B im Serum untereinander eine negative Korrelation aufweisen, wenn Inhibin B – als Produkt des Hodens – die Rolle des negativen Feedbacks auf die Hypothalamo-Hypophysen-Gonaden-

Achse zukommt. In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante, inverse Beziehung zwischen beiden Hormonen gezeigt werden. Dies steht in Übereinstimmung mit verschiedenen Arbeiten anderer Autoren.^[3;13;28;45;46;47;48;49;52;60;84;95;108] Damit konnte dargestellt werden, daß Inhibin B die bereits 1932 von McCullagh^[71] postulierte Funktion eines Hormones wahrnimmt, das die negative Rückkopplung zur Hypophyse bewirkt. In Verbindung mit der Arbeit von Illingworth et al.^[52], die zeigten, daß Inhibin A beim Mann nicht nachweisbar ist, kann damit bewiesen werden, daß Inhibin B beim Mann die physiologisch bedeutsame Form darstellt.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs mit weiteren Variablen der Spermatogenese konnte festgestellt werden, daß der „klassische Marker“^[10;12] FSH hochsignifikante Korrelationen zur Spermienkonzentration bzw. Spermienzahl sowie dem Hodenvolumen, Motilität a und Motilität b zeigt. Im Vergleich dazu konnte auch für Inhibin B im Serum ein hoch signifikanter Zusammenhang zur Spermienkonzentration und Spermienzahl gefunden werden, dessen Stärke – ausgedrückt durch den Korrelationskoeffizienten – noch über der von FSH lag. Außerdem konnte eine signifikante Beziehung zum Anteil der Spermien mit unauffälliger Morphologie nachgewiesen werden, was für FSH nicht möglich war. Des weiteren bestand eine hochsignifikante Beziehung von Inhibin B im Serum und dem Hodenvolumen sowie dem Anteil der Spermien mit langsamer progressiver Motilität. Der Nachweis einer signifikanten Korrelation von Inhibin B im Serum mit der Motilität a war nicht möglich. Sowohl Inhibin B als auch FSH wiesen keinen Zusammenhang mit den gemessenen Testosteronwerten auf.

Zu gleichen oder ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren, die mit dem von Poncelet^[86] und Groome^[39] entwickelten Assay arbeiteten.

Bohring und Krause^[13] fanden eine signifikante Korrelation von Spermienzahl und Inhibin B im Serum, eine signifikante, inverse Korrelation von Inhibin B und FSH, die auch von Eckardstein et al.^[28] bestätigt wurde, sowie das Fehlen einer Korrelation Inhibin B und Testosteron. Auch Klingmüller et al.^[60;61] zeigten bei ihren Patienten mit Ausnahme derer mit hypogonadotropem Hypogonadismus eine inverse Beziehung zwischen Inhibin B und FSH, sowie eine positive Korrelation zwischen Inhibin B im Serum und der Spermienkonzentration verbunden mit einer negativen Korrelation FSH-Spermienkonzentration. Eine enge inverse Korrelation von Inhibin B im Serum und FSH konnte auch von Illingworth et al.^[52], Anawalt et al.^[1], Wallace et al.^[108] Schreiber et al.^[94;95] sowie Hipler et al.^[45;47;48;49] gefunden werden. Weitere Arbeiten von Pierik et al.^[84], Plymate et al.^[85] und Jensen et al.^[53] beschreiben die

Zusammenhänge von Spermienkonzentration bzw. Spermienzahl, FSH und Inhibin B im Serum in gleicher Weise wie in der vorliegenden Arbeit.

Die Bewertung der gefundenen Zusammenhänge zwischen den verschiedenen spermatologischen und hormonellen Variablen unterscheidet sich allerdings zwischen den verschiedenen Autoren. So spricht Illingworth von Inhibin B im Serum als „klinisch nützlichem Serummarker der Hodenfunktion“.^[52] Dies wird auch von Klingmüller und Haidl unterstrichen, die meinen, daß Inhibin B eine Markerfunktion bei der Beurteilung der exokrinen Hodenfunktion wahrnehmen kann und damit eine verbesserte Diagnose und Behandlungsmöglichkeit der männlichen Infertilität ermöglicht.^[59;60] Für subfertile Patienten halten Pierik et al.^[84] Inhibin B für den besten verfügbaren humoralen Marker. Eckardsein et al. betonen in ihren Arbeiten im Vergleich zum histologischen Bild der Hoden, daß die Bestimmung von Inhibin B gemeinsam mit FSH einen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber der alleinigen Bestimmung von FSH ermöglicht.^[28]

Dagegen steht die Ansicht von Bohring und Krause, die meinen, daß Inhibin B zwar einen Marker der Sertolizellfunktion darstellt, aber die Aussage, die aus den Meßwerten gezogen werden kann, nicht der der FSH-Meßwerte überlegen ist.^[13]

Aus den Meßergebnissen der *vorliegenden* Arbeit wird abgeleitet, daß Inhibin B im Serum sowohl über quantitative als auch qualitative Spermatogenesevariablen eine Aussage zu treffen in der Lage ist und dabei eine bessere Eignung als FSH aufweist. Daher wird die Bestimmung von Inhibin B im Serum von Patienten, die eine andrologische bzw. reproduktionsmedizinische Sprechstunde aufsuchen als sinnvolle, ergänzende Methode zur bisher etablierten alleinigen Bestimmung von FSH betrachtet.

5.3 Inhibin B im Seminalplasma – Wertigkeit der Bestimmung

Bei der Betrachtung von Inhibin B im Seminalplasma konnte festgestellt werden, daß es im Vergleich mit FSH und Inhibin B im Serum den besten Korrelationskoeffizienten zur Spermienkonzentration aufwies. Daneben zeigte sich noch eine signifikante Korrelation von Inhibin B im Seminalplasma mit der Spermienmorphologie und der Motilität a. Die Untersuchungen von Anderson et al. konnten den dargestellten Zusammenhang zwischen Inhibin B im Seminalplasma und Spermienkonzentration ebenfalls nachweisen, fanden aber bei ihren Patienten keinen Zusammenhang von Inhibin B im Seminalplasma mit morphologischen Kriterien oder dem Anteil der Spermien mit progressiver Beweglichkeit.^[2]

Zur Einschätzung der Bedeutung von Inhibin B im Seminalplasma ist jedoch zu bedenken, daß beim Vorliegen einer Spermaprobe die direkte Bestimmung von Spermienzahl bzw. Spermienkonzentration, morphologischen Kriterien sowie Spermienmotilität möglich und dies auch kostengünstiger und schneller durchführbar ist, als die Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma. Daher ist die Bestimmung von Inhibin B im Serum im Vergleich zur Bestimmung im Seminalplasma dort vorteilhaft, wo die Gewinnung von Spermaproben nicht möglich ist. Bei den Patienten mit obstruktiver Azoospermie liefert die Bestimmung von Inhibin B im Serum eine zusätzliche Information zum Spermogramm, die bei der Azoospermie eine Unterscheidung zwischen testikulärer Schädigung oder „Abflußhindernis“ möglich macht. Die Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma kann diese Funktion nicht erfüllen.

Aus der Summe der oben dargelegten Gründe wird geschlußfolgert, daß Inhibin B im Serum verglichen mit der Bestimmung Inhibin B im Seminalplasma den besser geeigneten Marker der Spermatogenese darstellt.

5.4 Zeitliche Variabilität von Inhibin B

Bei der Betrachtung der intraindividuellen Schwankungen der Meßwerte von Inhibin B im Serum und im Seminalplasma konnte durch zehn wiederholte Messungen innerhalb von 22 Monaten gezeigt werden, daß die interindividuellen Unterschiede der Inhibinmeßwerte deutlich größer sind als die intraindividuelle Schwankungsbreite. Die individuelle Variation kann dadurch erklärt werden, daß auch die Spermiogenese intraindividuellen Schwankungen unterliegt. So zeigten Messungen von Paulsen^[82], daß auch bei einem Gesunden in einem Zeitraum von 120 Wochen die Spermienkonzentration Schwankungen unterliegt, bei denen Werte gemessen werden, die unterhalb der von der WHO^[114] definierten „unteren Grenze des Normalbereiches“ lagen.

Der aufgrund der ersten graphischen Betrachtungen erwogene Verdacht, daß die Kurven von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma einen inversen Verlauf zeigen, konnte einer genauen Prüfung nicht standhalten. Dies hätte bei der Addition der Meßwerte von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma in der graphischen Darstellung eine Kurve zeigen müssen, die annähernd einer Geraden folgt, was auch mit verschiedenen Gewichtungsfaktoren für die Meßwerte von Inhibin B im Seminalplasma bzw. Inhibin B im Serum nicht möglich war.

5.5 Anwendbarkeit des „Inhibin-Modells“ bei verschiedenen Krankheitsbildern

Bei der Betrachtung der „Muster“ der untersuchten Variablen bei den verschiedenen untersuchten Erkrankungen konnte in der Gruppe der Patienten, die unter einem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden, eine für die Erkrankung typische Erniedrigung der Gonadotropine und des Testosteronspiegels festgestellt werden. Die Erniedrigung von Inhibin B im Serum entspricht dem Modell der Sekretion von Inhibin B durch die Testes. Daraus ergibt sich bei geringerer Stimulation durch einen verringerten Gonadotropinspiegel eine Reduktion der Synthese von Inhibin B. Ähnliche Befunde waren bereits von Klingmüller und Haidl^[60] erhoben worden, die bei Patienten mit hypothalamischem Hypogonadismus eine erniedrigt gonadotrope Stimulation in Zusammenhang mit Azoospermie und erniedrigten aber nachweisbaren Inhibin B-Spiegeln im Serum fanden.

Der bei den Patienten mit Klinefelter Syndrom gemessene Wert von Inhibin B im Serum unterhalb der sicheren Nachweisgrenze kann als Defekt der Hodenfunktion aufgrund der genetischen Funktionsstörung gewertet werden. Auch dies steht in Übereinstimmung mit den von Klingmüller und Haidl erhobenen Daten.^[60]

Bei den Patienten mit einer Obstruktion der ableitenden Samenwege aufgrund einer Vasektomie konnte – dem Modell der Funktion und Sekretionsweise von Inhibin B durch den Hoden folgend – ein Meßwert von Inhibin B im Serum ermittelt werden, der sich nicht von dem der Normalpersonen (signifikant) unterschied. Dies ging einher mit normalen FSH-Werten. Daraus wurde in der Vergangenheit auch begründet, daß FSH den „klassischen Marker“ zur Unterscheidung zwischen Obstruktion und testikulärer Ursache einer eingeschränkten Hodenfunktion darstellt.^[10;12] Aufgrund der ermittelten Werte im Serum konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß Inhibin B die gleiche Unterscheidung ermöglicht. Die Einordnung von Patienten in die Gruppe „Verdacht auf obstruktive Genese der Azoospermie“ erfolgte aufgrund dreier Kriterien: Azoospermie, normalwertiges FSH sowie normale Hodengröße. Dabei wurde die oben erwähnte Funktion von FSH als klassischer Marker zur Unterscheidung zwischen obstruktiver und testikulärer Ursache einer Azoospermie zugrunde gelegt. Bei diesen Patienten wären, analog den Patienten nach Vasektomie, normale Konzentrationen von Inhibin B im Serum zu erwarten gewesen. Tatsächlich wurden aber signifikant erniedrigte Inhibin B-Spiegel im Serum gemessen. Diese Tatsache soll dahingehend gewertet werden, daß die „Vermutung“ der rein obstruktiven Genese der Azoospermie aufgrund der FSH-Werte nicht bei allen Patienten dieser Gruppe zutrifft. Um einen Vergleich der Wertigkeit von FSH und Inhibin B zur Erkennung dieser

obstruktiven Zustände zu ermöglichen, wäre eine Prüfung der Kontinuität der ableitenden Samenwege bzw. eine Hodenbiopsie der Patienten nötig. Diese konnte aber im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen nicht erfolgen.

Bei den Patienten, die unter einem Maleszensus testis litten, konnte eine quantitativ und qualitativ reduzierte Spermatogenese in Übereinstimmung mit einem reduzierten Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma gemessen werden, die in Zusammenhang mit den erhöhten Gonadotropinspiegeln einen primären Hodenschaden vermuten lassen und gleichzeitig auch das Modell von Inhibin B als Produkt des Hoden^[52;59;63] bestätigen.

Die Varikozelepationen zeigten bei unauffälligen Gonadotropinspiegeln eine signifikante Reduktion von Spermienkonzentration und Spermienzahl. Die ermittelten Werte wiesen dabei zwar eine signifikante Reduktion gegenüber den Normalpersonen der vorliegenden Arbeit auf, lagen jedoch deutlich über den Werten, die von der WHO^[114] als Kriterien für eine ausreichende Spermatogenese definiert sind (Spermienkonzentration >20 Mio./ml bzw. Spermienzahl >40 Mio.). Dies ging mit einer signifikanten Erniedrigung von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma einher, was teilweise im Widerspruch zu Angaben anderer Autoren steht. So fanden Plymate et al.^[85] bei Varikozelepationen signifikant erhöhte FSH-Spiegel in Verbindung mit einer signifikant erniedrigten Spermienkonzentration sowie Werte von Inhibin B im Serum, die sich nicht von denen der Normalpersonen unterschieden. Kritisch bezüglich der Aussage zur Messung von Inhibin B muß an der Arbeit von Plymate et al. angemerkt werden, daß die Arbeiten mit dem RIA erfolgten, von dem gezeigt werden konnte, daß er keine ausreichende Spezifität für intaktes dimeres Inhibin B hat.^[93] Baccetti et al.^[5;6] stellten bei ihren Messungen bei Varikozelepationen einen erniedrigten Meßwert von FSH sowie erhöhte Werte von Inhibin fest. Sie begründeten dies mit der durch die Varikozele bedingten erhöhten Skrotaltemperatur, die dann zu einer erhöhten Inhibin-Freisetzung führen soll, in deren Folge FSH vermindert ausgeschüttet wird. Auch bei dieser Studie wurde der oben angegebene, mit Fehlern behaftete RIA zur Bestimmung von Inhibin verwendet. Sowohl die erniedrigten FSH-Werte als auch die erhöhten Inhibin Werte würden einer Schädigung der Testes durch die Varikozele widersprechen.

Da die in der vorliegenden Arbeit bei den Varikozelepationen gemessenen erniedrigten Inhibin B-Werte im Serum mit einer Verringerung der Spermatogeneseparameter Spermienkonzentration, Spermienzahl, Spermienmotilität einhergehen, FSH dagegen im Normbereich lag und sich nicht signifikant von den Werten der Normalpersonen unterschied,

läßt dieser Befund vermuten, daß Inhibin B bei Varikozelepateinten ein sensativerer Marker einer eingeschränkten Spermatogenese ist, als das bisher verwendete FSH.

Bei der Betrachtung des GnRH-Stimulationstests bei Varikozelepateinten konnte ein in früheren Studien von Plymate et al.^[85] nachgewiesenes erhöhtes Ansteigen von FSH und LH im Vergleich zu den Normalpersonen nicht reproduziert werden.

Schreiber et al.^[96] sahen bei Varikozelepateinten eine Behandlungsnotwendigkeit bei normabweichendem Spermogramm, bei verkleinertem ipsilateralen Hodenvolumen sowie bei unerfülltem Kinderwunsch seit mehr als einem Jahr bei gesundem Partner.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Patienten, die sich einer Therapie der Varikozele testis unterzogen hatten, ein Befund erhoben, der eine deutliche qualitative und quantitative Beeinträchtigung der Spermatogenese beschreibt. Dies steht im Widerspruch zum angestrebten Ziel der Therapie, eine Verbesserung bzw. den Erhalt der Hodenfunktion zu erreichen. Daß bei den Varikozelepateinten nach Therapie deutlich schlechtere Spermatogeneseparameter gemessen wurden, kann möglicherweise dadurch erklärt werden, daß sich nur solche Patienten einer Therapie unterzogen, die von Varikozelen schwererer Grade betroffen waren und damit auch schon vor Therapiebeginn schlechtere Spermogramme aufwiesen. Dies bedeutet, daß möglicherweise eine Selektion bei der Therapieentscheidung die Ergebnisse beeinflußt. Sicher kann das nur durch eine longitudinale Untersuchung beantwortet werden, die in der vorliegenden Arbeit nicht möglich war. Dabei wäre insbesondere interessant, ob die Bestimmung von Inhibin B in der Lage ist, zusätzliche Informationen in der kontroversen Debatte um den Nutzen verschiedener Therapieformen der Varikozele^[8;18;26;27;29;36;42;99;107;113] bereitzustellen. Dies bedeutet insbesondere, ob Inhibin B in der Lage ist, Patienten zu erkennen, die mehr als andere von einer Varikozeletherapie profitieren. Dafür wäre jedoch eine prospektive Längsschnittuntersuchung nötig, die abhängig von den Inhibin B-Werten der Patienten den Erfolg verschiedener Therapieoptionen überprüft.

Bei den Patienten mit einer nachgewiesenen Infektion der ableitenden Samenwege konnte eine Beziehung der quantitativ reduzierten Spermatogenese weder zum FSH noch zum Inhibin B im Serum bzw. Inhibin B im Seminalplasma gefunden werden. Dieser auffällige Befund soll damit erklärt werden, daß die Infektion nicht zu einer Beeinträchtigung der Funktion der Testes geführt hat, sondern die Infektion bzw. deren Folgen (z.B. lokale Entzündung, Schwellung, Verklebung) eine teilweise Störung der Ableitung der Spermien zum Ergebnis hat. Daneben muß aber auch erwähnt werden, daß die *biologische* Signifikanz

der *statistisch* signifikant reduzierten Spermienzahl von $40,2 \pm 6,9$ Mio/ml fraglich ist, da sie deutlich über dem von der WHO mit 20 Mio./ml angegebenen Wert für eine ausreichende Spermatogenese liegt. Dabei stehen die erhobenen Befunde im Widerspruch zu den von Gopalkrishnan^[38] ermittelten Daten, die bei Patienten mit positiver bakteriologischer Seminalplasmakultur eine normale Spermienkonzentration verbunden mit einer verringerten Spermienmotilität und Morphologie zeigten.

Bei den Patienten mit erektiler Dysfunktion konnte eine signifikante Verringerung der Spermatogenese nicht festgestellt werden. Auch Inhibin B im Serum zeigte Werte nahe denen der Normalpersonen, so daß ein signifikanter Unterschied zu verneinen ist. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß die Störung der Erektionsfähigkeit nicht mit einer Hodenfunktionseinschränkung verbunden sein muß. Laut Mikhailidis et al.^[75] sowie Palmer^[81] gibt es jedoch Erkrankungen und Gewohnheiten (z.B. Rauchen), die sich sowohl negativ auf die erektile Funktion als auch negativ auf die Spermatogenese auswirken. Der bei diesen Patienten signifikant erhöhte FSH-Spiegel läßt vermuten, daß Inhibin B im Serum bei diesen Patienten die Hodenfunktion besser wiedergibt als es die Bestimmung von FSH im Serum erlaubt.

Bei den Patienten, die der Gruppe „idiopathische Fertilitätsstörung“ zugeordnet wurden, konnte eine signifikant reduzierte Spermatogenese festgestellt werden, einhergehend mit signifikant höheren FSH-Werten verglichen mit den Normalpersonen, die jedoch im Normbereich der Bestimmungsmethode lagen. Diese Patienten wiesen bei der Bestimmung von Inhibin B weder im Serum noch im Seminalplasma einen signifikant erniedrigten Spiegel auf. Dies läßt den Schluß zu, daß weder FSH noch Inhibin B im Serum in der Lage sind, diese Patienten sicher zu erkennen. Eine mögliche Erklärung dieses Befundes wäre, daß bei diesen Patienten das reduzierte Spermioogramm nicht Ergebnis einer testikulären Schädigung ist, sondern durch vorangegangene Schädigungen wie z.B. Entzündungen eine teilweise Beeinträchtigung der ableitenden Samenwege im Sinne einer Teilobstruktion vorliegt. Ein weiterer Denkansatz wäre, daß die Schädigung der Hodenfunktion ein gewisses Maß übersteigen muß, um in einer Erniedrigung von Inhibin B im Serum bzw. in einem Ansteigen von FSH Ausdruck zu finden. Bei den Patienten mit idiopathischer Fertilitätsstörung lag nur eine eingeschränkte und keine aufgehobene Spermatogenese vor, die damit eventuell diesen Schwellenwert noch nicht unterschritten hat.

Bei den Patienten, die unter Hodentumoren litten, wurde zu Beginn der Untersuchungen vermutet, daß sich mit steigender „Schwere“ der therapeutischen Maßnahmen, d.h. von den Patienten vor Therapiebeginn über die Patienten, bei denen eine operative Therapie erfolgt war, bis zu den Patienten, bei denen eine radiologische oder Chemotherapie ergriffen wurde, eine kontinuierliche Verschlechterung der spermatologischen Variablen und eine Erhöhung der Gonadotropine verbunden mit einem Abfall der Werte von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma zeigen würde. In den vorliegenden Untersuchungen konnte diese Vermutung allerdings keine Bestätigung finden. Zwar ließen der Anstieg von FSH und das Abfallen von Inhibin B im Serum mit steigender „Therapieschwere“ eine zunehmende Hodenschädigung wahrscheinlich erscheinen, die Meßwerte der Spermienkonzentration, der Spermienzahl, der Motilität und der Morphologie zeigten aber keine signifikante Verringerung der exokrinen Hodenfunktion. Dabei muß aber kritisch bedacht werden, daß es sich nicht um die selben Patienten vor und nach erfolgter Therapie handelte, sondern um verschiedene Gruppen. Eine Longitudinalerhebung würde hier möglicherweise zu anderen Ergebnissen kommen. Außerdem wäre eine Erholung der Funktion des verbliebenen Hodens durch die Beseitigung des Tumors der kontralateralen Seite denkbar. Hier wären für die Zukunft Untersuchungen zu definierten Zeitpunkten einer Therapie sinnvoll und notwendig. Petersen et al.^[83] konnten zeigen, daß bei Patienten, bei denen nach einseitiger Ablatio testis im kontralateralen Hoden ein Carcinoma in situ festgestellt worden war, nach Bestrahlung dieses Resthodens mit einer Gesamtdosis von 2 Gy bei keinem der Patienten Inhibin B im Serum nachweisbar war. Histologisch ergab sich eine Persistenz der Sertolizellen bei Fehlen von Samenzellen und deren Vorläuferstufen. Dieser Befund deckt sich mit der am Anfang dieses Absatzes geschilderten Annahme einer abnehmenden Spermiogenese mit steigender Therapieschwere. Schreiber et al.^[95] zeigen bei Patienten mit testikulären und nichttestikulären Tumoren, daß in 50% der Fälle schon vor Therapiebeginn normabweichende SpermioGramme vorliegen. Einen negativen Effekt auf die Spermatogenese schreiben sie verschiedenen Chemotherapieschemata, Bestrahlungen und einer neurogenen Spermatozoentransportstörung durch retroperitoneale Lymphknotenentfernung mit der damit verbundenen Durchtrennung sympathischer Nervenfasern zu.

Die Patienten, die an hämatologischen Tumorleiden erkrankt waren, bei denen also kein primärer Hodenbefall bestand, zeigten vor Therapiebeginn außer bei der Anzahl der Spermien je Ejakulat, die signifikant erniedrigt war, aber immer noch oberhalb der Normalwerte

entsprechend WHO-Kriterien^[114] lag, keine signifikanten Unterschiede der Meßwerte im Vergleich zu den Normalpersonen. Hingegen zeigten sich bei der Gruppe, die schon eine onkologische Therapie erfahren hatte, ein deutlicher Rückgang aller Spermatogenesevariablen (Spermienkonzentration, Spermienzahl, Anteil morphologisch unauffälliger Spermien, Motilität a und b). Verbunden war dies mit einem signifikant erhöhten Meßwert von FSH und einem signifikant erniedrigten Spiegel von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma. Im Vergleich der „Hodentumorggruppe“ mit der Gruppe der Patienten mit hämatologischen Tumoren wurde festgestellt, daß bei den Patienten mit testikulären Tumoren schon vor Beginn der Therapie erniedrigte Spermatogeneseparameter feststellbar waren, die im Verlauf der Therapie nicht signifikant niedriger wurden, bei den Patienten mit hämatologischen Tumorleiden vor Therapiebeginn eine ausreichend suffiziente Spermatogenese erfolgte, aber im Verlauf der onkologischen Therapie ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen war, der von einem Anstieg des FSH und einem Absinken von Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma begleitet wurde. Daraus wird geschlußfolgert, daß Inhibin B im Serum und Inhibin B im Seminalplasma bei hämatologischen Tumoren geeignet sind, die Beeinträchtigung der testikulären Funktion durch eine Radiatio oder Chemotherapie abschätzen zu können. Die Befunde werden auch von Wallace et al.^[108] gestützt, die in ihren Arbeiten bei Patienten mit hämatologischen Tumoren die Effekte der Chemotherapie auf die Spermatogenese untersuchten. Dabei wurde in Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten ein signifikanter Abfall von Inhibin B im Serum, verbunden mit einem Anstieg von FSH festgestellt. Allerdings erfolgte in der angegebenen Arbeit keine Erhebung von Spermioogrammen, so daß nur Auswirkungen auf das endokrinologische Regelsystem untersucht werden konnten.

5.6 Prognostische Wertigkeit spermatologischer Meßwerte

In der vorliegenden Arbeit konnte der Nachweis erbracht werden, daß Inhibin B im Serum einen geeigneten Marker der Spermatogenese darstellt, und daß Inhibin B im Serum einen engeren Zusammenhang zu quantitativen und qualitativen Variablen der Spermatogenese aufweist als FSH. Neben diesem Hauptziel der Untersuchung muß aber bedacht werden, daß Messungen der Spermienkonzentration, Spermienzahl je Ejakulat, morphologischer Kriterien sowie der Motilität der Spermien zwar wesentliche Aussagen zur testikulären Funktion ermöglichen, eine Vorhersage zur tatsächlichen Fertilität jedoch nicht möglich ist. Eine genaue Aussage zu der den Patienten eigentlich interessierenden Fragestellung, ob er mit seiner (gesunden) Partnerin ein Kind zeugen kann, ist auf diese Weise nicht möglich. Um

dieses Ziel zu erreichen, sind langfristig angelegte Studien notwendig, die einen möglichen prädiktiven Wert hormoneller und spermatologischer Bestimmungen abschätzen. Günther et al.^[43] zeigten in einer multizentrischen Studie bei 2000 Paaren mit Kinderwunsch, daß die Fertilität in Zusammenhang mit den Ergebnissen des Spermiogramms steht, und eine Spermienkonzentration <10 Mio./ml, ein Anteil der motilen Spermien <50% und ein Anteil morphologisch unauffälliger Spermien <60% eine signifikant reduzierte Konzeptionsrate bedingen. Gleichzeitig wurde allerdings betont, daß eine geringe Spermienkonzentration nicht unbedingt mit Infertilität verbunden sein muß.

Außerdem soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß die Bestimmung von Inhibin B zwar Zusammenhänge mit bestimmten spermatologischen Variablen aufweist, diese aber nicht in jedem Fall mit einem anatomisch-morphologischen Bild der Testes im Zusammenhang stehen müssen. Um einen solchen Zusammenhang darstellen zu können, ist eine biopsische Kontrolle des Hodens notwendig, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich war. In einer Arbeit von Pierik et al.^[84] konnte ein Zusammenhang zwischen Inhibin B im Serum und dem Johnsen-Biopsie-Score^[54] gefunden werden.

5.7 Zusammenfassung der Diskussion

Zusammenfassend lassen die dargestellten Untersuchungen die Schlußfolgerung zu, daß die Bestimmung von Inhibin B mit dem verwendeten Kit der Firma Serotec Oxford eine geeignete Methode darstellt, um Inhibin B sowohl im Serum als auch im Seminalplasma zu bestimmen. Dies wird zum einen durch die hohe Reliabilität des Assays begründet, die sich in einem geringen Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten ausdrückt. Zum anderen konnte eine sehr geringe Kreuzreaktivität mit Inhibin-ähnlichen Substanzen für die verwendete Methode gezeigt werden, sowie eine geringe Interferenz des verwendeten Assays mit verschiedenen Inhibin-bindenden Proteinen.^[9;39;90;112]

Als prädominante Quelle der Inhibin-Synthese soll trotz verschiedener Arbeiten, die mRNA bzw. Untereinheiten von Inhibin B auch in verschiedenen anderen Zelltypen,^[115] wie Leydigzellen oder Spermatogonien nachgewiesen haben, wie von Anderson et al. vorgeschlagen,^[2] die Sertolizelle angesehen werden.

Daneben konnte gezeigt werden, daß ein enger Zusammenhang zwischen der gemessenen Inhibin B-Konzentration im Serum und verschiedenen Variablen der Spermatogenese besteht, was darauf hinweist, daß – wie von Illingworth et al.^[52] vorgeschlagen – beim Mann Inhibin B die physiologisch bedeutsame Form von Inhibin ist und ein Produkt des Hodens darstellt, das einen negativen Feedback auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse bewirkt.

Deshalb kommt ihm eine Markerfunktion zur Beurteilung der exokrinen Hodenfunktion zu. Des weiteren zeigte auch die Messung von Inhibin B im Seminalplasma einen guten Zusammenhang mit der Zahl der Spermien je Ejakulat, mit dem Anteil morphologisch unauffälliger Spermien und dem Anteil der Spermien mit einer schnellen progressiven Beweglichkeit. Aufgrund der einfacheren Probengewinnung bei ähnlichen Korrelationsfaktoren zu den ermittelten Spermatogenesevariablen wurde jedoch der Bestimmung von Inhibin B im Serum der Vorzug vor der Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma gegeben.

Die ermittelten intraindividuellen Schwankungen bezüglich der Meßwerte von Inhibin B im Serum und im Seminalplasma stehen in Übereinstimmung mit den von Paulsen gezeigten intraindividuellen Schwankungen der Spermatogenese.^[82]

Die Ergebnisse der Untersuchung von Inhibin B im Serum bei verschiedenen Erkrankungen der Spermatogenese sowie bei Patienten, die sich einer onkologischen Therapie unterzogen hatten, decken sich in vielen Punkten mit den Arbeiten anderer Autoren.^[60;83;85;108] Insbesondere konnte gezeigt werden, daß Inhibin B ebenso wie FSH in der Lage ist, obstruktive Störungen von primären Hodenschädigungen zu unterscheiden. Daneben konnte bei Patienten mit Varikozele testis gezeigt werden, daß Inhibin B in der Lage ist, auch leichtere Beeinträchtigungen der Spermatogenese zu erkennen sowie bei Patienten mit hämatologischen Tumoren geeignet ist, die Auswirkungen der onkologischen Therapie auf die Spermiogenese zu beschreiben. Bei allen Aussagen über einzelne Variablen der Spermatogenese muß dabei aber bedacht werden, daß sie allein keinen sicheren prognostischen Wert bei der Fragestellung besitzen, ob ein Patient in der Lage ist, Nachkommen zu zeugen.

6. ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

In der Diagnostik von Fertilitätsstörungen des Mannes spielen neben der sorgfältigen Anamnese, der klinischen Untersuchung und bildgebenden Verfahren auch die Erhebung eines Spermioграмms sowie die Bestimmung des Hormonstatus des Patienten eine wichtige Rolle.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Fragestellung, ob die Bestimmung von Inhibin B im Serum einen geeigneten Marker der Spermatogenese darstellt. Um dieser Fragestellung nachgehen zu können, wurde im Gegensatz zu vielen früheren Arbeiten, die nicht in der Lage waren, eine spezifische Rolle von Inhibin bei der Regulation der Spermatogenese nachzuweisen, ein Kit verwendet, der spezifisch für die Bestimmung der dimeren Form von Inhibin B ist.

Insgesamt wurden 298 Patienten untersucht, die sich in der andrologischen Sprechstunde der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorstellten. Dabei wurde bei 258 Patienten eine Bestimmung von Inhibin B im Serum, sowie bei 206 Personen eine Bestimmung von Inhibin B im Seminalplasma durchgeführt.

In einem ersten Schritt wurde die Fragestellung untersucht, ob der von Groome und Mitarbeitern^[39] entwickelte Assay auch verwendet werden kann, um Messungen von Inhibin B im Seminalplasma durchzuführen. Im Ergebnis der Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß das Kit zur Bestimmung von Inhibin B im Serum auch für die Messung von Inhibin B im Seminalplasma geeignet ist.

In einem folgenden Schritt wurden Untersuchungen zum Zusammenhang verschiedener spermatologischer und hormoneller Variablen angestellt. Dabei konnte nicht nur gezeigt werden, daß eine signifikant inverse Korrelation zwischen FSH und Inhibin B im Serum besteht, was das Modell von Inhibin B als negativem Feedbackregulator der Spermatogenese unterstreicht, sondern auch, daß ein enger Zusammenhang von Inhibin B mit verschiedenen spermatologischen Parametern besteht. Es konnte nachgewiesen werden, daß statistisch der Zusammenhang mit wichtigen Spermatogeneseparametern für Inhibin B im Serum besser gegeben ist als für FSH. Dieses Ergebnis unterstreicht die Hypothese, daß Inhibin B als Produkt der Hoden bei verschiedenen Störungen der Spermatogenese nur vermindert im Serum nachzuweisen ist. Daraus wurde abgeleitet, daß Inhibin B einen geeigneten Marker darstellt, um Aussagen über den Funktionszustand der Spermatogenese treffen zu können.

In dem darauf folgenden Abschnitt der Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß die Meßwerte von Inhibin B im Serum bzw. im Seminalplasma ebenso wie die Spermatogenese zeitlichen Schwankungen unterliegen.

In einem letzten Schritt wurden Untersuchungen zu verschiedenen spermatologischen und hormonellen Variablen bei verschiedenen Störungen der Spermatogenese angestellt. Dabei konnte gezeigt werden, daß Inhibin B den verschiedenen Vorstellungen über die Pathogenese und Auswirkungen der Krankheitsbilder folgt. Daneben konnte der Nachweis erbracht werden, daß Inhibin B – anders als FSH – eine spezifische Eignung aufweist, um bei Patienten mit Varikozele testis auch leichtere Störungen der Spermatogenese zu erkennen. Ein von Plymate et al.^[85] gefundener deutlich überdurchschnittlicher Anstieg von FSH und LH nach Stimulation durch GnRH bei dieser Patientengruppe konnte nicht nachvollzogen werden. Eine spezifische Eignung von Inhibin B im Serum zur Abschätzung der Effekte einer onkologischen Therapie auf die Spermiogenese konnte für Patienten mit hämatologischen Tumorleiden festgestellt werden – ein Resultat, was bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit gonadalen Tumoren nicht gefunden werden konnte.

Mit der vorliegenden Arbeit kann somit die lange Zeit nur postulierte Funktion von Inhibin B als negativer Feedbackmechanismus zur Regulation der Aktivität von Hypothalamus und Hypophyse bei der Sekretion gonadotroper Hormone unterstrichen werden. Als direktes Produkt der Hoden erscheint Inhibin B besser geeignet als FSH, über die Funktion der Testes eine Aussage treffen zu können. Mit der Bestimmung von Inhibin B im Serum steht damit dem Arzt eine sinnvolle und praktikable Möglichkeit offen, wichtige Aussagen zu quantitativen und qualitativen Parametern der Spermatogenese zu treffen.

A N H A N G

Literaturverzeichnis

- 1) **Anawalt BD, Bebb RA, Matsumot AM, Groome NP, Illingworth P, McNeilly A, Bremner WJ.** Serum inhibin-B levels reflect Sertoli cell function in normal men and in men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3341-3345.
- 2) **Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, Groome NP, Riley SC.** Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 13:920-926.
- 3) **Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, Bellis AJ, Wu FCW.** Physiological relationships between inhibin B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod* 1997; 12:746-751.
- 4) **Andersson AM, Andersson JM, Skakkebaek NE.** Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4451-4457.
- 5) **Baccetti B, Burrini AG, Capitani S, Ceccarini CE, Collodel G, Di-Cairano G, Estenoz M, Martini L, Moretti E, Piomboni P.** Studies on varicocele I: Submicroscopical and endocrinological features. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1991; 23:659-665.
- 6) **Baccetti B, Burrini AG, Capitani S, Ceccarini CE, Collodel G, Di-Cairano G, Estenoz M, Martini L, Moretti E, Piomboni P.** Studies on varicocele II: The inhibin secretion. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1993; 25:137-144.
- 7) **Baker HWG, Bremner WJ, Burger HG .** Testicular control of follicle stimulating hormone secretion. *Recent Prog Horm Res* 1976; 32:429-476.
- 8) **Baker HWG, Burger HG, deKretser DM, Hudson B, Rennie GC, Straffon WGE.** Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles. *Br Med J* 1985; 291:1678-1680.
- 9) **Baly DL, Allison DE, Krummen LA, Woodruff TK.** Development of specific and sensitive two-site enzyme-linked immunoabsorbent for measurement of inhibin A in serum. *Endocrinology* 1993; 132:2099-2108.
- 10) **Behre HM, Yeung CH, Nieschlag E.** Diagnosis of male infertility and hypogonadism. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). *Andrology: Male reproductive health and dysfunction* . Berlin: Springer, 1997.
- 11) **Bergh A, Cajander S.** Immunohistochemical localisation of inhibin-alpha in the testes of normal men and men with testicular disorders. *Int J Androl* 1990; 13:463-469.

- 12) **Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E.** Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:133-136.
- 13) **Bohring C, Krause W.** Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenetic failure. *Andrologia* 1999; 31:137-141.
- 14) **Burger HG.** Clinical Review 46: Clinical Utility of Inhibin Measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1391-1396.
- 15) **Burger HG, Igarashi M.** Inhibin: Definition and nomenclature, including related substances. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:885-886.
- 16) **Chen CC.** Editorial: inhibin and activin as paracrine/autocrine factors. *Endocrinology* 1993; 132:4-5.
- 17) **Comhaire FH.** Vasculature of the testis: Assessment and management of varicocele. In: Burger HG, deKretser DM (Hrsg). *The Testis. New York: Raven Press, 1989.*
- 18) **Comhaire FH, Kunnen M.** Factors affecting the probability of conception after treatment of subfertile men with varicocele by transcatheter embolization with Bucrylate. *Fertil Steril* 1986; 43:781-786.
- 19) **Comhaire FH, Monteyne R, Kunnen M.** The value of scrotal thermography as compared with selective retrograde venography of the internal spermatic vein for the diagnosis of subclinical varicocele. *Fertil Steril* 1976; 27:694-698.
- 20) **Comhaire FH, Vermeulen A.** Hormonal testicular function in patients with varicocele. In: Jecht, Zeitler (Hrsg). *Varicocele and male infertility. Berlin: Springer, 1982:110-114.*
- 21) **Dandal M, Schroeder-Printzen I, Weidner W.** Non invasive color detection of varicocele. In: Fahlenkamp D, Lenk S, Weidner W (Hrsg). *Moderne Aspekte der Diagnostik und Therapie der Varikozele testis. Berlin, Wien: Blackwell, 1996: 59-65.*
- 22) **deKretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG.** Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J Endocrinol* 1989; 120:517-523.
- 23) **deWinter JP, tenDijke P, deVries CJM, vanAchtersberg TAE.** Follistatins neutralize activin bioactivity by inhibition of activin binding to its type II receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 116:105-114.
- 24) **deWinter JP, Timmermann MA, Vanderstichele HMJ.** Testicular Leydig cells in vitro secrete only inhibin alpha subunits whereas Leydig cell tumors can secrete bioactive inhibin. *Mol Cell Endocrinol* 1992; 83:105-115.
- 25) **Drummond AE, Risbridger GP, DeKretser DM.** The involvement of Leydig cells in the regulation of inhibin secretion by the testis. *Endocrinology* 1989; 125:1899-1903.
- 26) **Dubin L, Amelar RD.** Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970; 21:606-609.
- 27) **Dubin L, Amelar RD.** Surgical treatment of varicocele. *Fertil Steril* 1977; 28:3311.

- 28) **Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E.** Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) as a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2496-2501.
- 29) **Etri by A, Girgis SM, Hefnawy H, Ibrahim AA.** Testicular changes in subfertile males with varicocele. *Fertil Steril* 1967; 18:666-671.
- 30) **Forti G, Vanelli GB, Barni T, Balboni GC, Orlando C, Serio M.** Sertoli-germ cell interactions in the human testis. *Journal of Steroid Biochem Mol Biol* 1992.
- 31) **Franchimont P.** Human gonadotrophin secretion. *J R Coll Physicians Lond* 1972; 6:283-297.
- 32) **Gall H.** Die idiopathische Varikozele. Berlin: Grosse, 1990.
- 33) **Gall H, Bähren W.** Dopplersonographische Diagnostik der Varikozele. In: Fahlenkamp D, Lenk S, Weidner W (Hrsg). *Moderne Aspekte der Diagnostik und Therapie der Varikozele testis*. Berlin, Wien: Blackwell, 1996: 59-65.
- 34) **Garde SV, Moodbidri SB, Phadke AM.** In vitro synthesis and release of inhibin in response to FSH stimulation by isolated segments of seminiferous tubules from normal male adult rats. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 59:179-185.
- 35) **Gasser G.** Thermogramm des Hodens und Spermogramm. *Andrologia* 1973; 5:127-131.
- 36) **Glezerman M, Bakowszczyk M, Lunenfeld B, Beer R, Goldman B.** Varicocele in oligospermic patients: Pathophysiology and results after ligation and division of the internal spermatic vein. *Journal of Urology* 1976; 115:562-565.
- 37) **Gonzales GF, Risbridger GP, deKretser DM.** In vitro synthesis and release of inhibin in response to FSH stimulation by isolated segments of seminiferous tubules from normal male adult rats. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 59:179-185.
- 38) **Gopalkrishnan K, Joseph R, Sheth AR.** Alteration of semen characteristics and regulatory factors in human semen with bacterial infection. *Arch Androl* 1994; 32:213-218.
- 39) **Groome NP, O'Brien M.** Immunoassays for inhibin and its subunits. Further applications of the synthetic peptide approach. *J Immuno Methods* 1993; 165:167-176.
- 40) **Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT, McNeilly AS.** Detection of dimeric of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:717-723.
- 41) **Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS.** Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1401-1405.

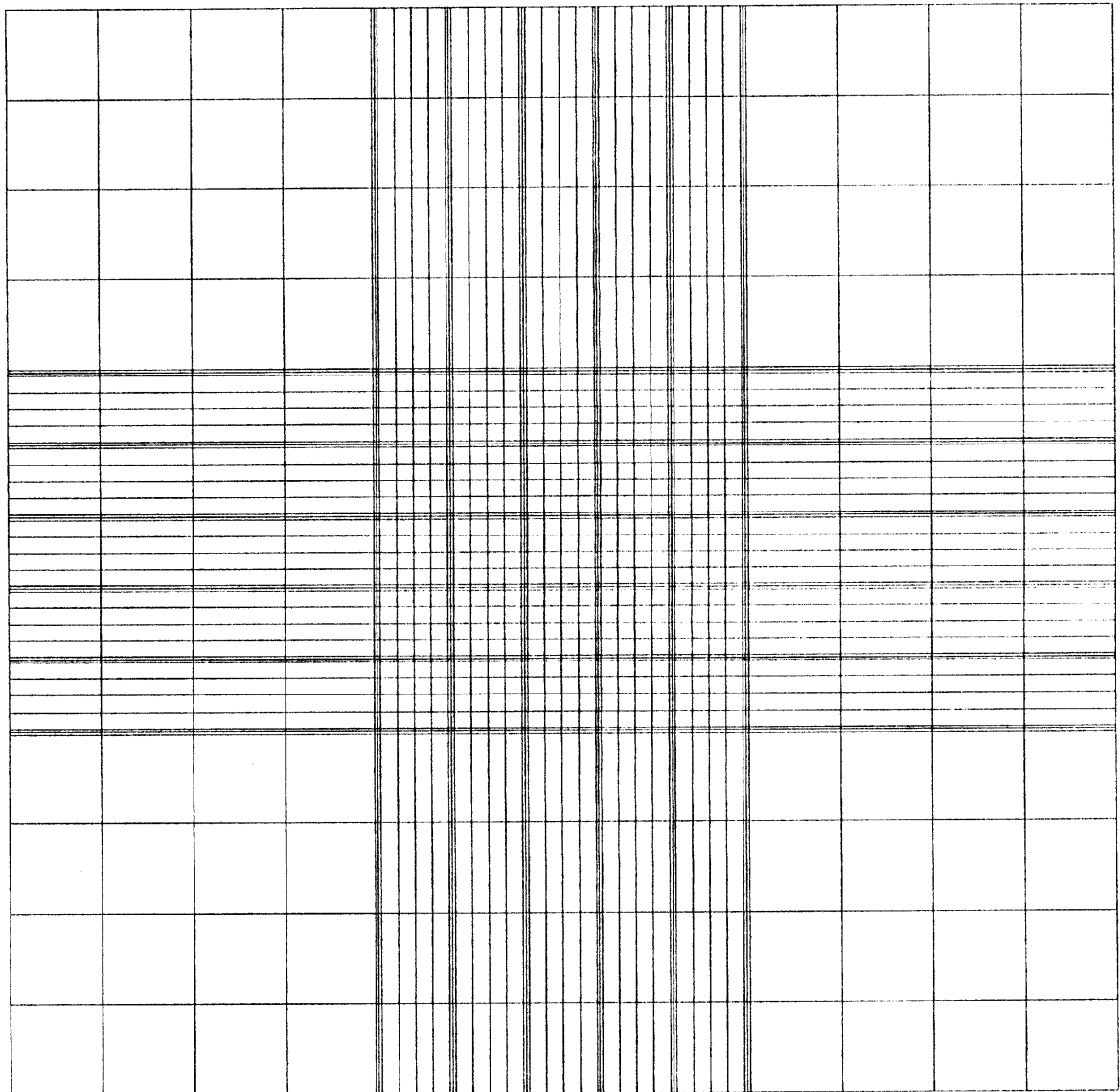
- 42) **Guillon G, Milhiet H.** Effets du traitement des varicoceles sur la sterilité masculine. *Nouv Presse Med* 1976; 92:885-888.
- 43) **Günther E, Bohnenstengel G, Glander HJ, Heise H, Horn K, Neumann HJ, Reich P, Horatschek M, Schreiber G, Seyfarth K, Thiel W, Weller J.** Beziehungen zwischen Spermabefunden und Fertilitätsprognose kinderloser Ehepaare. *Hautarzt* 1983; 34:20-23.
- 44) **Handelsmann DJ, Spaliviero JA, Phippard AF.** Highly vectorial secretion of inhibin by primate Sertoli cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1235-1238.
- 45) **Hipler U-C, Hochheim B, Knöll B, Schreiber G.** Serum-Inhibin B als ein Marker der Spermatogenese. *Aktuelle Dermatologie (im Druck)* 2000.
- 46) **Hipler U-C, Hochheim B, Knöll B, Tittelbach J, Schreiber G.** Bestimmung von Inhibin B im Serum bei unterschiedlichen Patientengruppen. *Abstraktband Deutsche Dermatologische Akademie, Region Südost* 1999.
- 47) **Hipler U-C, Hochheim B, Knöll B, Tittelbach J, Schreiber G.** Serum Inhibin B als Marker der Spermatogenese. *Abstraktband Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität* 1999.
- 48) **Hipler U-C, Hochheim B, Knöll B, Tittelbach J, Schreiber G.** Serum inhibin B as a marker for spermatogenesis. *Andrologia* 1999; 31:378
- 49) **Hipler U-C, Hochheim B, Knöll B, Tittelbach J, Schreiber G.** Serum inhibin B as a marker for spermatogenesis. *Arch Androl (im Druck)* 2000.
- 50) **Hofmann H.** Andrologie. In: Jung EG (Hrsg). *Dermatologie. Stuttgart: Hippokrates, 1998.*
- 51) **Hornstein O.** Zur Klinik und Histopathologie des männlichen primären Hypogonadismus. *Arch klin exp Dermatol* 1964; 218:347-383.
- 52) **Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ.** Inhibin-B: A likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1321-1325.
- 53) **Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NHI, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Henriksen TB, Ernst E, Bonde JP, Olsen J, McNeilly A, Groome NP, Skakkebaek NE.** Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4059-4063.
- 54) **Johnsen SG.** Testicular biopsy score count - a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970; 1:2-25.
- 55) **Keogh EJ, Lee VWK, Rennie GC, Burger HG, Hudson B, deKretser DM.** Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology* 1976; 98:997-1002.
- 56) **Kingsley DM.** The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of functions in different organisms. *Genes Develop* 1994; 8:133-146.

- 57) **Klaij IA, vanPelt AMM, Timmermann MA, Blok LJ, Rooij DG, deJong FH.** Expression of inhibin subunit mRNA and inhibin levels in the testes of rats with stagesynchronised spermatogenesis. *J Endocrinol* 1994; 141:131-141.
- 58) **Kleeff J, Ishiwata T, Friess H, Buchler MW, Korc M.** Concomitant over-expression of activin/inhibin beta subunits and their receptors in human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1998; 77:860-868.
- 59) **Klingmüller D.** Inhibin B - ein Marker der Testesfunktion. *Reproduktionsmedizin* 1999; 15:313-317.
- 60) **Klingmüller D, Haidl G.** Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997; 12:2376-2378.
- 61) **Klingmüller D, Haidl G.** Renaissance des Inhibins. *Dt Ärztebl* 1997; 94:A1069.
- 62) **Krummen LA, Woodruff TK, DeGuzman G, Cox ET, Baly DL.** Identification and characterization of binding proteins for inhibin and activin in human serum and follicular fluids. *Endocrinology* 1993; 132:431-443.
- 63) **Lin T, Calkins JK, Morris PL, Vale W, Bardin CW.** Regulation of leydig-cell function in primary culture by activin and inhibin. *Endocrinology* 1989; 125:2134-2140.
- 64) **MacLeod J.** Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril* 1965; 16:735-753.
- 65) **MacLeod J, Hotchkiss RS.** The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. *Endocrinology* 1941; 28:780-784.
- 66) **Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM, Evans LR, Groome NP, Saunders PTK.** Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology* 1997; 138:2136-2147.
- 67) **Massague J.** The transforming growth factor beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:579-641.
- 68) **Mather JP, Woodruff TK, Krummen LA.** Paracrine regulation of reproductive function by inhibin and activin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 201:1-15.
- 69) **Mather JP, Moore A, Li RH.** Activins, inhibins and follistatins: further thoughts on a growing family of regulators. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215:209-221.
- 70) **Matsumoto AM.** Hormonal control of human spermatogenesis. In: Burger HG, deKretser DM (Hrsg). *The testis*. New York: Raven Press, 1989: 181ff.
- 71) **McCullagh DR.** Dual endocrine activity of the testis. *Science* 1932; 76:19-20.
- 72) **McLachlan RI, Finkel DM, Snyder PJ.** Serum inhibin concentrations before and during gonadotropin treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism: physiological and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1414-1419.

- 73) **McLachlan RI, Matsumoto AM, Burger HG, de Kretser DM, Bremner WJ.** Relative roles of folliclestimulating hormone and luteinizing hormone in the control of inhibin secretion in normal men. *J Clin Invest* 1988; 82:880-884.
- 74) **Meunier H, Rivier C, Evans RM, Vale W.** Gonadal and extragonadal expression of inhibin a, ba, bb subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:247-251.
- 75) **Mikhailidis DP, Ganotakis ES, Papadakis JA, Jeremy JY.** Smoking and urological disease. *J R Soc Health* 1998; 118:210-212.
- 76) **Mock K.** Epidemiologie und altersbedingte Risikofaktoren der erektilen Dysfunktion. *Wien Med Wochenschr* 2000; 150:2-3.
- 77) **Mottram JC, Cramer W.** On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumor growth in the rat and the special effects on the testis and pituitary. *Quart J Exp Physiol* 1923; 13:209-222.
- 78) **Nieschlag E.** Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996: 85-88.
- 79) **Nilsson S, Edvison A, Nilsson B .** Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: Fact or fiction? *Br J Urol* 1979; 51:591.
- 80) **Osuna JA, Lozano JR, Cruz I.** Pituitary and testicular function in adolescents with varicocele. *Archives of Andrology* 1999; 43:183-188.
- 81) **Palmer BF.** Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1381-1388.
- 82) **Paulsen CA.** In: World Health Organization (Hrsg). *WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion*. Berlin: Springer, 1993: 4ff
- 83) **Petersen PM, Andersson AM, Rorth M, Daugaard G, Skakkebaek NE.** Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:213-215.
- 84) **Pierik FH, Vreeburg JTM, StijnenT, deJong FH, Weber RFA.** Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3110-3114.
- 85) **Plymate SR, Paulsen CA, McLachlan RI.** Relationship of serum inhibin levels to serum follicle stimulating hormone and sperm production in normal men and men with varicoceles. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:859-864.
- 86) **Poncelet E., Franchimont P.** Two site enzyme-immunoassays of inhibin. In: *Beilage zum Inhibin B-Kit der Firma Serotec Oxford*. 1999.
- 87) **Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, Morgan FJ, Hearn MT, Burger HG, Wettenhall RE, de Kretser DM.** Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 126:220-226.

- 88) **Robertson DM, Giacometti M, Foulds LM.** Isolation of inhibin alpha subunit precursor proteins from bovine follicular fluid. *Endocrinology* 1989; 125:2141-2149.
- 89) **Robertson DM, McLachlan RI, Burger HG.** Inhibin and inhibin related proteins in the male. In: Burger HG, deKretser DM (Hrsg). *The testis. New York: Raven Press, 1989: 231ff.*
- 90) **Robertson D.** Biological and immunological characterisation of inhibin forms in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;-676.
- 91) **Rudolph H, Hochberg K, Bokelmann D, Lepper G.** Die Infrarot-Thermometrie in der Differentialdiagnose von Hodenschwellungen. *Der Urologe A* 1972; 11:77-79.
- 92) **Schlittgen R.** Einführung in die Statistik. 4 Edn. München: Oldenbourg Verlag, 1993: 229ff.
- 93) **Schneyer AL, Mason AJ, Burton LE, Zeigner JR, Crowley WF.** Immunoreactive inhibin alpha subunit in human serum: implications for radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1208-1212.
- 94) **Schreiber G, Hipler U-C.** Spermogramm, FSH und Inhibin B bei Patienten mit testikulären und nichttestikulären Tumoren. *Abstractband 10 Tagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie* 1998.
- 95) **Schreiber G, Hipler U-C.** Zur Fertilitätsprognose von Patienten mit testikulären und nichttestikulären Tumoren. *Aktuelle Dermatologie (im Druck)* 2000.
- 96) **Schreiber G, Wilmer A.** Varikozele und testikuläre Funktionsstörungen? *Reproduktionsmedizin* 1998; 14:251-256.
- 97) **Schuppe HC, Köhn FM, Haidl G, Schill WB.** Umwelteinflüsse auf die männliche Fertilität. *Reproduktionsmedizin* 1999; 15:87-95.
- 98) **Steinberger A, Steinberger E.** Secretion of an FSH inhibiting factor by cultured Sertoli cells. *Endocrinology* 1976; 99:918-921.
- 99) **Stewart BH.** Varicocele infertility: Incidence and results of surgical therapy. *J Urol* 1974; 112:222-223.
- 100) **Teufel KJ, Rothenberger K, Friesen A, Schill WB, Pfeifer KJ.** Das Krankheitsbild der Varikozele. *Therapiewoche* 1983; 33:3890-3891.
- 101) **Tittelbach J, Hipler U-C, Schreiber G.** Inhibin B im Seminalplasma als Marker der Spermatogenese. *Abstraktband Deutsche Dermatologische Akademie, Region Südost* 1999.
- 102) **Tittelbach J, Hipler U-C, Schreiber G.** Seminalplasma-Inhibin B als Marker der Spermatogenese. *Abstraktband Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität* 1999.
- 103) **Toebosch AMW, Robertson DM, Trapman J.** Effects of FSH and IGF-Inhibin on immature rat sertoli cells: Inhibin a und b subunit mRNA levels and inhibin secretion. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 55:101-105.

- 104) **Trampisch HJ, Windeler J.** Medizinische Statistik. Berlin: Springer, 1997: 165ff.
- 105) **Vannelli GB, Barni T, Forti G.** Immunolocalisation of inhibin a subunit in the human testis. A light- and electron-microscopy study. *Cell Tissue Res* 1992; 269:221-227.
- 106) **Vaughan JM, Vale WW.** Alpha2 Makroglobulin is a binding protein of inhibin and activin. *Endocrinology* 1993; 132:2038-2050.
- 107) **Vermeulen A, Vandeweghe M, DeslypereJP.** Prognosis of subfertility in men with corrected or uncorrected varicocele. *Journal of Andrology* 1986; 7:147-155.
- 108) **Wallace EM, Groome NP, Riley SC, Parker AC, Wu FCW.** Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibin, gonadotropin, and testosterone secretion: A prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3111-3115.
- 109) **Wallace EM, Riley SC, Crossley JA.** Dimeric inhibins in amniotic fluid, maternal serum and fetal serum in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:218-222 .
- 110) **Weinbauer GF, Wessels J.** Review: Paracrine control of spermatogenesis. *Andrologia* 1999; 31:249-262.
- 111) **Winters SJ.** Inhibin is released together with Testosterone by the human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:548-550.
- 112) **Wong W, Garg S, Bald L, Fendly B.** Monoklonal antibody based ELISAs for measurement of activins in biological fluids. *J Immuno Methods* 1993; 165:1-10.
- 113) **World Health Organization.** The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57:1289-1293.
- 114) **World Health Organization.** WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung menschlichen Ejakulates und der Spermien- Zervikalschleim-Interaktion. Berlin: Springer, 1993.
- 115) **Zhang T, Zhou HM, Liu YX.** Expression of plasminogen activator and inhibitor, urokinase receptor und inhibin subunits in rhesus monkey testes. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:223-231.

Abbildung Neubauer-Zählkammer**Abbildung 27:** Zählgitter der Neubauer-Zählkammer

Darstellung Andrologischer Anamnesebogen**KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA
Klinik für Hautkrankheiten**

Abteilung: Andrologie, Leiter: Prof. Dr. med. G. Schreiber
07740 Jena, Besuchsadresse: Erfurterstr. 35

Adressette

Bitte vom Patienten auszufüllen!
Vertraulich, nur zur Arztinformation!
Datum der Befunderhebung

Untersucher

Andrologischer Anamnesebogen

Wir möchten den Patienten bitten, die folgenden Fragen sorgfältig durchzulesen und wenn möglich, zu beantworten (Zutreffendes bitte ankreuzen):

1. Besteht Kinderwunsch? ☐ ja ☐ nein
2. Kommen Sie wegen Potenzstörungen? ☐ ja ☐ nein
(wenn ja, dann bitte auch Anlage I ausfüllen)
3. Alter bei der Untersuchung Jahre
4. Beruf.....
5. Größe cm Gewicht kg
6. Verheiratet seit Jahren ☐ ja ☐ nein
7. Wenn nicht verheiratet, feste Partnerin seit Jahren ☐ ja ☐ nein
8. Kinderwunsch seitJahren ☐ ja ☐ nein
9. Haben Sie bereits eigene Kinder? ☐ ja ☐ nein
wenn ja, wieviele
10. Wird Geschlechtsverkehr gezielt zum Eisprung ☐ ja ☐ nein
durchgeführt?
wenn ja, seit Jahren

11a Voruntersuchungen, wenn ja

Spermogramm (Samenuntersuchung) wann: wo:	
Hormonuntersuchung wann: wo:	
andere Untersuchungen zur Abklärung von Fertilitätsstörungen wann: wo:	

11b Bisherige

☐ ja ☐ nein

Behandlungen.....

12. Verwendeten Sie bisher Verhütungsmittel?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, welche?.....

13. Wie häufig haben Sie Geschlechtsverkehr?

durchschnittlich mal/pro Woche

14. Alter der Ehefrau (Partnerin) bei der Untersuchung..... Jahre

15. Periode regelmäßig?

☐ ja ☐ nein

16. Besteht ein Eisprung?

☐ ja ☐ nein

17a Ist Ihre Ehefrau (Partnerin) beim Frauenarzt in Untersuchung?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Adresse des Frauenarztes.....

17b Sind bei den gynäkologischen Untersuchungen krankhafte Veränderungen

festgestellt worden?.....

.....

Sims-Huhner-Test

18. Wird bei Ihrer Ehefrau/Partnerin eine Behandlung durchgeführt oder ist eine ☐ ja ☐ nein
Behandlung bzw. ein Eingriff vorgesehen?

wenn ja: Tubendurchblasungsoperation.....

welche?.....

Behandlung mit Tabletten oder Spritzen (Hormone).....

Inseminationen

IVF / GIFT

Ergebnis.....

19. Fehlgeburten? ☐ ja ☐ nein

Frühgeburten? ☐ ja ☐ nein

Eheliche / uneheliche Kinder? ☐ ja ☐ nein

20. Erste Masturbation mit Jahren

21. Erster Geschlechtsverkehr mitJahren

22. Erste Rasur mitJahren

Häufigkeit derzeit.....

23. Kommt es gegenwärtig zu nächtlichen Samenergüssen? ☐ ja ☐ nein

24. Bestehen zur Zeit morgendliche Gliedversteifungen? ☐ nein ☐ ja

25. Unvollständige Gliedversteifung beim Geschlechtsverkehr? ☐ nein ☐ ja

wenn ja, seit

26. Vorzeitiger Samenerguß beim Geschlechtsverkehr? ☐ ja ☐ nein

(nach weniger als 1/2 Minute)

wenn ja, seit

27. Der Samenerguß ist kräftig, stoßweise ☐ nein ☐ ja

28. Mangel an Libido (sexuelles Begehren)? ☐ ja ☐ nein

29. Rauchen Sie? ☐ ja ☐ nein

wenn ja, wieviel täglich

30. Alkoholkonsum, wenn ja, wieviel täglich ☐ ja ☐ nein

31. Hatten Sie in den letzten Monaten eine fieberhafte Erkrankung? ☐ ja ☐ nein

wenn ja, welche.....

32. Nehmen Sie oder nahmen Sie in den letzten Monaten regelmäßig Medikamente ein? ☐ ja ☐ nein
wenn ja, welche (z. B. Antiandrogene, Zytostatika, Antibiotika, Blutdruckmittel, Beruhigungsmittel, Schlafmittel, Kopfschmerzmittel)
Dosierung?.....
33. Hatten oder haben Sie: (Zutreffendes unterstreichen; wenn ja, wann:)
- | | |
|---|---|
| Hodenhochstand | Schwere Grippe |
| Mumps | Diabetes (Zucker) |
| Hodenentzündung | Hochdruck |
| Nebenhodenentzündung | Leberkrankheiten |
| Geschlechtskrankheiten | Beschneidung |
| Ausfluß aus der Harnröhre | Verletzungen im Genitalbereich |
| Prostataentzündungen | Leistenbruchoperationen |
| Unbestimmte Beschwerden im Genitalbereich | Andere Operationen im Genitalbereich |
| Tuberkulose | Allgemeinerkrankungen |
| Diphtherie | Heuschnupfen |
| Typhus | Allergisches Bronchialasthma |
| Infektionskrankheiten | Endogenes Ekzem (Neurodermitis, Atopie) |
34. Sind in Ihrer Familie (nur Blutsverwandschaft) kinderlose Ehen, Störungen ☐ ja ☐ nein des Erbgutes (z.B. Erbkrankheiten, Mißbildungen) oder gehäufte Fehlgeburten bekannt?
35. Fühlen Sie sich zur Zeit gesund?
36. Welchen von den folgenden äußeren Einflüssen sind Sie im Beruf oder in der Freizeit ausgesetzt? (Zutreffendes unterstreichen)
- | | |
|-----------------------|-----------------------------|
| Lärm | Lösungsmittel |
| Hitze | andere Chemikalien, welche? |
| ionisierende Strahlen | Industrieemissionen |
| Schwermetalle | Streß |
| Insektizide | Unregelmäßige Arbeitszeit |
| Pflanzenschutzmittel | |
37. Wohnen Sie in (bitte Zutreffendes unterstreichen)?
Innenstadt, Stadtbereich, Land
verkehrsreich / ruhig
38. Wo befindet sich Ihr Arbeitsplatz?
Innenstadt, Stadtbereich, Land
verkehrsreich / ruhig

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, daß

- mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät bekannt ist
- ich die Dissertation selbst angefertigt und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - Prof. Dr. G. Schreiber, FSU Jena
 - Dr. C. Hipler, FSU Jena
 - B. Knöll, FSU Jena
 - D. Ledig, FSU Jena
 - Dr. S. Dahnke, FSU Jena
- ich die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe
- daß ich keine gleiche, keine in wesentlichen Teilen ähnliche und keine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe

Jena, 2.4.2002


Unterschrift

LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Tittelbach, Jörg
Geburtsdatum: 20.03.1975
Geburtsort: Jena
Familienstand: ledig

BILDUNGSWEG

1981-1983 Polytechnische Oberschule J. G. Fichte, Jena
1983-1993 Polytechnische Oberschule / Gymnasium mit erweitertem
Russischunterricht A. Reichwein, Jena
1993 Abitur, Note: 1,2
1993-1994 Zivildienst, Universitäts-Kinderklinik, Jena
1994-2000 Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Studium der Humanmedizin
1996 Ärztliche Vorprüfung, Note: 2,6
1997 1. Staatsexamen, Note: 2,0
1999 2. Staatsexamen, Note: 1,6
2000 3. Staatsexamen, Note: 2,0
2000- Arzt im Praktikum, Klinik für Dermatologie und
dermatologische Allergologie, Friedrich-Schiller Universität
Jena

Jena, 2.4.2002


Unterschrift

DANKSAGUNG

In der Entstehungsphase der vorliegenden Arbeit gab es viele Menschen, die mich intensiv unterstützten und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Ihnen möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ein ganz besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Gerhard Schreiber, Leiter der Abteilung Andrologie der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Auswahl dieses interessanten Dissertationsthemas, die Betreuung der untersuchten Patienten, die stetige Unterstützung bei Problemen und Fragen sowie die konstruktive Kritik, Anleitung und fachliche Beratung.

Daneben möchte ich Frau Dr. C. Hipler für Ihre freundliche Unterstützung bei der Erhebung der Patientenmesswerte und der Auswertung der Daten meinen Dank aussprechen.

Dieser gilt ebenso dem Personal des Forschungs- sowie des andrologischen Labors der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie – namentlich Frau B. Knöll, Frau D. Ledig und Schwester I. Heinze.

Für die kompetente Beratung bezüglich sinnvoller statistischer Methoden bedanke ich mich bei Frau Dr. S. Dahnke des Lehrstuhls für Wirtschafts- und Sozialstatistik der wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät.

Die Datenerhebung insbesondere für Patienten mit Varikozele testis wurde wesentlich durch die unproblematische und freundliche Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. Günther und mit Dr. H. Schnee ermöglicht und beschleunigt. Ihnen beiden gilt daher mein besonderer Dank.

Neben der zahlreichen Unterstützung, die mir auf fachlichem Gebiet zuteil wurde, möchte ich mich auch bei all denen bedanken, die mir im Privaten immer mit Rat und Tat zur Seite standen und mich auch in schwierigen Phasen stets ermutigten. Mein herzlichster Dank gilt daher meinen Eltern, die mir über Jahre hinweg die nötige mentale und materielle Unterstützung zuteil werden ließen und mich in meinem Berufswunsch stets bestärkten. Weiterhin möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die sich aufopferungsvoll mehrmalig durch verschiedene Versionen dieser Arbeit gelesen haben und mir viel konstruktive Kritik und Anregungen lieferten. Insbesondere gilt hier mein Dank Frau M. Friedrich. Mein herzlichster Dank gilt auch meiner Lebenspartnerin, die sämtliche Höhen und Tiefen dieser Arbeit miterlebte und immer für mich da war.